ESCULAP

Sub redacția
LAURENȚIU ȘORODOC

TOXICOLOGIE CLINICĂ DE URGENȚĂ

Volumul I

Autori:
LAURENȚIU ȘORODOC
CĂTĂLINA LIONTE
MIHAI FRASIN
RADU ANDREI
VICTORIȚA SIMIONESCU
OVIDIU PETRIȘ

106

JUNIMEA

Colecţia ESCULAP

sub redacţia

Conferenţiar Dr. LAURENŢIU ŞORODOC

TOXICOLOGIE CLINICĂ DE URGENŢĂ

VOL. I

Autori:

LAURENŢIU ŞORODOC

CĂTĂLINA LIONTE

MIHAI FRASIN

RADU ANDREI

VICTORIŢA SIMIONESCU

OVIDIU PETRIŞ

Laurenţiu Şorodoc – doctor în medicină, medic primar medicină internă, medic specialist medicină de urgenţă, conferenţiar universitar la Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa”, şeful Disciplinei Clinica Medicală-Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi.

Cătălina Lionte – doctor în medicină, medic primar medicină internă, medic specialist cardiolog, asistent universitar la Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa”, Disciplina Clinica Medicală-Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi.

Mihai Frasin – medic primar medicină internă, şef de lucrări.

Radu Andrei – doctor în medicină, medic primar psihiatrie, şeful Clinicii de Psihiatrie-Toxicodependenţe, Spitalul Clinic Psihiatrie Socola Iaşi.

Victoriţa Simionescu – doctorand, medic specialist medicină de familie, medic rezident medicină internă, preparator universitar la Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa”, Disciplina Clinica Medicală-Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi.

Ovidiu Petriş – doctor în medicină, medic primar medicină internă, medic specialist pneumolog, asistent universitar la Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa”, Disciplina Clinica Medicală-Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi.

Mulţumiri Companiei ASTRA ZENECA pentru sprijinul acordat la editarea acestui volum.

TOXICOLOGIE CLINICĂ DE URGENŢĂ

Sub redacţia
Conferenţiar Dr. LAURENŢIU ŞORODOC

Vol.I

Autori:
LAURENŢIU ŞORODOC
CĂTĂLINA LIONTE
MIHAI FRASIN
RADU ANDREI
VICTORIŢA SIMIONESCU
OVIDIU PETRIŞ

JUNIMEA
2005

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE……15

PARTEA I: PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE ŞI ÎN PRINCIPALELE SINDROAME TOXICE

Capitolul 1. PRINCIPII DE BAZĂ ÎN DIAGNOSTICUL INTOXICAŢIILOR ACUTE EXOGENE – Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc.....19
Importanţa problemei.....19
Evaluarea unui pacient cu intoxicaţie acută.....22
Diagnosticul clinic al intoxicaţiilor acute.....23
Toxidroame.....24
Diagnosticul paraclinic în intoxicaţiile acute.....33
Diagnosticul complicaţiilor.....35
Diagnosticul afecţiunilor preexistente.....35
DE REŢINUT.....35
Bibliografie.....36

Capitolul 2. ALTERĂRILE STĂRII MENTALE ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE - COMA TOXICĂ EXOGENĂ – Laurenţiu Şorodoc, Mihai Frasin.....39
Terminologie. Definiţii.....39
Evaluarea pacientului comatos.....41
Caracteristicile esenţiale ale principalelor tipuri de come.....45
Coma toxică.....48
Evaluarea paraclinică a comelor.....50
Complicaţiile stării comatoase.....50
Bibliografie.....50

Capitolul 3. EDEMUL PULMONAR ACUT TOXIC – Laurenţiu Şorodoc, Victoriţa Simionescu.....51
Definiţie.....51
Rapel fiziopatologic.....51
Diagnostic clinic.....52
Diagnostic paraclinic.....53
Tratament.....53
DE REŢINUT.....54
Bibliografie.....54

Capitolul 4. ŞOCUL ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE EXOGENE – Laurenţiu Şorodoc, Victoriţa Simionescu 55
Definiţie.....55
Istoric.....55
Clasificare.....55
Rapel fiziopatologic.....56
Stadii evolutive în şoc.....57
Criterii de diagnostic ale şocului.....58
Diagnostic paraclinic.....60
Tratament.....60
Bibliografie.....63

Capitolul 5. TERAPIA GENERALĂ A INTOXICAŢIILOR ACUTE – Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc 65
Tratamentul de decontaminare.....65
Decontaminarea externă.....65
Decontaminarea digestivă.....67
Emeza.....67
Spălătura gastrică.....68
Cărbunele activat.....71
Alţi agenţi pentru creşterea eliminării gastrointestinale sau neutralizanţi.....73
Purgativele.....74
Irigarea întregului intestin.....75
Metode terapeutice de creştere a eliminării toxicelor din organism.....76
Diureza forţată.....76
Modificarea pH-ului plasmatic şi urinar.....77
Hemodializa.....78
Dializa hepatică (MARS).....80
Hemoperfuzia.....81
Exsanguinotransfuzia.....82
Hemofiltrarea.....82
Dializa peritoneală.....83
Plasmafereza.....83
Oxigenoterapia hiperbară.....83
Antidotismul în intoxicaţiile acute.....84
Terapia de susţinere.....93
DE REŢINUT.....93
Bibliografie.....94

PARTEA a II-a: INTOXICAŢII MEDICAMENTOASE

Capitolul 6. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU TRANCHILIZANTE, SEDATIVE ŞI HIPNOTICE - Laurenţiu Şorodoc.....97
Tranchilizantele.....97
Definiţie.....97
Clasificare. Date despre toxice.....98
Intoxicaţia cu benzodiazepine şi derivaţi.....99
Definiţie.....99
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei.....99
Date despre toxic. Rapel fiziopatologic.....99
Elemente de diagnostic.....100
Diagnostic diferenţial clinic.....101
Evoluţie şi complicaţii.....101
Tratament.....101
DE REŢINUT.....103
Hipnotice şi sedative.....103
Definiţie.....103
Clasificare. Date despre toxice.....103
Intoxicaţia cu barbiturice.....104
Definiţie.....104
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei.....104
Rapel fiziopatologic.....105

Elemente de diagnostic……105
Diagnostic diferenţial clinic……..……..106
Complicaţii……...……107
Evoluţie, prognostic……...……...107
Tratament……...……...107
DE RETINUT……...……....108
Intoxicaţia cu neuroleptice……...…108
Definiţie……....….108
Date despre toxic…….....108
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei……..109
Rapel fiziopatologic……..…109
Elemente de diagnostic…….....110
Diagnostic diferenţial clinic…….....112
Complicaţii……...….112
Evoluţie, prognostic…….....113
Tratament…….....113
Sindromul neuroleptic malign……...…..114
Consideraţii generale……...….114
Incidenţă……...…115
Consideraţii etiologice……...…...115
Fiziopatologie……....…115
Elemente de diagnostic……...…..115
Complicaţii……...….116
Diagnostic diferenţial……...….116
Tratament……...…116
DE REŢINUT……...….116
Bibliografie……....…...116

Capitolul 7. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE – Laurenţiu Şorodoc……...…...119
Incidenţă……..…....119
Date despre toxic……..…...119
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei……....…120
Rapel fiziopatologic……..…..120
Elemente de diagnostic……120
Confirmarea paraclinică……...…121
Diagnostic diferenţial……..….122
Complicaţii……...…122
Evoluţie, prognostic…….....122
Tratament…….....122
DE REŢINUT……..….124
Bibliografie……..…124

Capitolul 8. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDRAZIDA ACIDULUI IZONICOTINIC – IZONIAZIDĂ (HIN) – Laurenţiu Şorodoc…….....……...…….....127
Incidenţă……..….127
Date despre toxic……..…127
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei……..…..127
Rapel fiziopatologic…….....127
Elemente de diagnostic……...128

Confirmarea paraclinică……..128
Diagnostic diferenţial……..128
Complicaţii……..129
Evoluţie……..129
Tratament……130
DE REŢINUT……130
Bibliografie……131

Capitolul 9. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SALICILAŢI – Cătălina Lionte……..…133
Incidenţă……....133
Date despre toxic. Doze toxice……...…133
Rapel fiziopatologic……..……134
Elemente de diagnostic clinic……..…137
Confirmarea paraclinică……..…139
Diagnostic diferenţial……..……...140
Complicaţii……..140
Evoluţie. Prognostic……140
Tratament……..…141
DE RETINUT……...……141
Sindromul Reye produs de salicilaţi……..…142
Rapel etiopatogenic……..…...142
Morfopatologie……...…143
Diagnostic şi tratament……...143
Bibliografie……..……144

Capitolul 10. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN – Cătălina Lionte…….……147
Rapel fiziopatologic……...…147
Elemente de diagnostic clinic……...…150
Confirmarea paraclinică……...…151
Diagnostic diferenţial……153
Complicaţii……....153
Evoluţie. Prognostic ……..…153
Tratament……..……153
DE REŢINUT……..156
Bibliografie……..……156

Capitolul 11. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE – Cătălina Lionte……...159
Date despre toxic. Doze toxice……..…159
Rapel fiziopatologic……...161
Elemente de diagnostic……..162
Confirmarea paraclinică……164
Diagnostic diferenţial……164
Complicaţii……165
Tratament……...165
DE REŢINUT……166
Bibliografie……166

Capitolul 12. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU TEOFILINĂ – Cătălina Lionte…..……..…..167
Incidenţă……..…167

Date despre toxic……..……..167
Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei……...167
Rapel fiziopatologic……...168
Elemente de diagnostic clinic……168
Confirmarea paraclinică……169
Diagnostic diferenţial…….……170
Evoluţie, prognostic……....…170
Tratament……170
DE REŢINUT……172
Bibliografie…….……172

Capitolul 13. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BETA-BLOCANTE – Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc……..……..…173
Date despre toxic……173
Rapel fiziopatologic……174
Elemente de diagnostic clinic……176
Confirmarea paraclinică…….……177
Complicaţii…….……177
Diagnostic diferenţial…….……178
Evoluţie şi prognostic…….……178
Tratament……178
DE REŢINUT……..…179
Bibliografie……....179

Capitolul 14. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU – Laurenţiu Şorodoc, Cătălina Lionte, Ovidiu Petriş.....……..…181
Date despre toxic……..…..181
Rapel fiziopatologic……..……181
Elemente de diagnostic clinic……..……..183
Confirmarea paraclinică…….....184
Complicaţii……..…….…185
Evoluţie şi prognostic……....…185
Tratament……..…..…185
DE REŢINUT……..…..…187
Bibliografie……..……..188

Capitolul 15. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU GLICOZIZI DIGITALICI – Victoriţa Simionescu…189
Circumstanţe de apariţie……..…..189
Date despre toxic……..…..189
Rapel fiziopatologic……..…..190
Elemente de diagnostic clinic……..…..191
Confirmarea paraclinică…….……..…192
Diagnostic diferenţial……..…..194
Prognostic……..……....194
Tratament…….....195
DE REŢINUT……..……..197
Bibliografie…….……...197

Capitolul 16. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIARITMICE – Cătălina Lionte……199
Chinidina……..…..200

Date despre toxic……...…200
Rapel fiziopatologic……..…..201
Diagnostic clinic……202
Diagnostic paraclinic……...…..203
Tratament……..…..203
Procainamida……...204
Rapel fiziopatologic……...204
Diagnostic……..…205
Tratament……..…205
Disopiramida……....206
Rapel fiziopatologic……..….206
Diagnostic ……206
Tratament……...207
Ajmalina……...…207
Rapel fiziopatologic……...207
Diagnostic……..207
Tratament……...207
Lidocaina……...…..208
Rapel fiziopatologic……..….208
Diagnostic……..209
Tratament……...209
Mexiletina……210
Date despre toxic……...….210
Rapel fiziopatologic……...210
Diagnostic……..210
Tratament……...…210
Fenitoina……..….210
Rapel fiziopatologic……...211
Diagnostic clinic……212
Diagnostic paraclinic……...…..212
Tratament……..….212
Propafenona……...…..212
Date despre toxic……..…….212
Rapel fiziopatologic……...…….212
Diagnostic clinic……....213
Diagnostic paraclinic……..…...213
Tratament……...214
Amiodarona……214
Date despre toxic……...214
Rapel fiziopatologic……..…….215
Diagnostic clinic……....215
Diagnostic paraclinic……....215
Tratament……..….216
Bibliografie……..218

Capitolul 17. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PREPARATE DE FIER – Cătălina Lionte……...219
Circumstanţe de apariţie……..219
Date despre toxic……219
Rapel fiziopatologic……....220
Elemente de diagnostic clinic……..….220

Confirmarea paraclinică……221
Complicaţii……222
Diagnostic diferenţial……222
Prognostic……222
Tratament……222
DE REŢINUT……223
Bibliografie……223

Capitolul 18. INTOXICAŢII ACUTE CU AGENŢI HIPOGLICEMIANŢI – Cătălina Lionte....225
Sulfamide hipoglicemiante……225
Incidenţă……225
Date despre toxic……226
Rapel fiziopatologic……227
Elemente de diagnostic clinic……230
Confirmarea paraclinică……230
Complicaţii……231
Diagnostic diferenţial……231
Evoluţie, prognostic ……231
Tratament……231
Biguanide……232
Date despre toxic……232
Rapel fiziopatologic……232
Intoxicaţia acută……233
Tratament……233
Meglitinide……234
Tiazolidindione……234
Insulina……234
Incidenţă……235
Caracteristicile preparatelor insulinice……236
Rapel fiziopatologic……237
Elemente de diagnostic clinic……238
Confirmarea paraclinică……240
Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor insulinice……240
Tratament……241
Alţi agenţi hipoglicemianţi – hipoglicina A……241
Rapel fiziopatologic……242
Elemente de diagnostic clinic……242
Confirmarea paraclinică……243
Diagnostic diferenţial……243
Prognostic……243
Tratament……243
Alte plante cu efect hipoglicemiant……243
Inhibitorii glicozidazei intestinale……244
DE REŢINUT……244
Bibliografie……244

PARTEA a III-a: DROGOMANII MODERNE - SITUAŢII DE URGENŢĂ

Capitolul 19. TOXICOMANIILE MODERNE – ASPECTE GENERALE – Radu Andrei……251
Introducere……251

Magnitudinea problemei……252
Clasificarea drogurilor moderne……255
Stadiile consumului de droguri……255
Probleme de etiopatogenie în consumul de droguri……256
Problematica comportamentului adictiv……259
Neurofiziologia şi neurofarmacologia comportamentului adictiv……267
Medicamente pentru tratamentul abuzului de droguri……268
Substratul neuronal al abuzului de drog……272
Concluzii……279
Bibliografie……280

Capitolul 20. INTOXICAŢIA ACUTĂ, SUPRADOZA, SEVRAJUL PRINCIPALELOR CATEGORII DE DROGURI – Cătălina Lionte, Mihai Frasin……295
Opiacee……295
Heroina……297
Mod de acţiune……297
Căile de administrare a heroinei……298
Activitatea farmacologică a heroinei……299
Elemente de diagnostic clinic……301
Confirmarea paraclinică……303
Diagnostic diferenţial……303
Complicaţiile abuzului de narcotice……303
Evoluţie, prognostic……303
Tratament……304
DE RETINUT……305
Cocaina……306
Date despre toxic, forme de prezentare……306
Cum se utilizează cocaine……306
Rapel fiziopatologic……307
Elemente de diagnostic clinic……310
Confirmarea paraclinică……312
Diagnostic diferenţial……312
Complicaţii……313
Prognostic……313
Tratament……313
DE REŢINUT……315
Canabis……315
Forme de prezentare……316
Căi de administrare……316
Rapel fiziopatologic……316
Elemente de diagnostic clinic……317
Confirmarea paraclinică……319
Diagnostic diferenţial……319
Tratament……320
Solvenţi volatili……320
Produşi utilizaţi……321
Mod de administrare……321
Rapel fiziopatologic……321
Elemente de diagnostic clinic……322
Tratament……322

LSD 25……323
Rapel fiziopatologic……..…323
Elemente de diagnostic clinic……...…323
Confirmarea paraclinică……....324
Tratament……..325
Alcaloizi halucinogeni……...325
Anticolinergicele – diagnostic.....325
Mescalina – diagnostic.....326
Nucşoara – diagnostic.....326
Tratamentul intoxicaţiilor cu alcaloizi halucinogeni……..……...…..326
Feniletilaminele („ecstasy”) şi derivaţii lor.....327
Metilen-dioxi-metamfetamina (MDMA).....327
Căi de administrare.....328
Rapel fiziopatologic……..328
Elemente de diagnostic clinic……..….328
Confirmarea paraclinică……....332
Complicaţii, prognostic…….332
Tratament……..332
DE REŢINUT……...…332
Parametoxiamfetamina (PMA)……..…333
Rapel fiziopatologic……..333
Elemente de diagnostic…….333
Amfetaminele.....334
Date despre toxic……...…334
Căi de administrare.....334
Rapel fiziopatologic…….335
Elemente de diagnostic clinic…….……...…336
Confirmarea paraclinică……..…….337
Complicaţii…….…..337
Tratament……..337
Metcatinona…….……338
Date despre toxic…….....338
Rapel fiziopatologic……..….338
Elemente de diagnostic clinic……...….338
Confirmarea paraclinică……339
Diagnostic diferenţial……339
Tratament……..…340
Fenciclidina……340
Date despre toxic, căi de administrare……..…...340
Rapel fiziopatologic…….....340
Elemente de diagnostic clinic……..……..341
Confirmarea paraclinică……342
Complicaţii……342
Diagnostic diferenţial……342
Evoluţie, prognostic……..…….343
Tratament……...343
Bibliografie……345

CUVÂNT ÎNAINTE

Patologia toxică, parte a medicinei interne, pune în faţa medicului practician situaţii de urgenţă dramatice prin contextul în care apar (accidental, voluntar-suicid), grave prin consecinţele antrenate (uneori exitus) şi cu un "cost" social important, prin morbi-mortalitatea antrenată.

O patologie în continuă creştere, dificilă prin mărimea gamei de produse disponibile, practic infinite prin combinaţiile posibile, intoxicaţiile acute descurajează uneori chiar medicii specialişti cu experienţă în domeniu.

În ultimele 2 decenii, toxicologia clinică s-a dezvoltat şi în România în paralel cu tendinţele mondiale, fiind posibil accesul la metode moderne de identificare a toxicelor, mijloace moderne de tratament, baze de date accesibile on line.

Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi are o tradiţie de peste 30 de ani de asistenţă a intoxicaţiilor acute şi de peste 15 ani în formarea studenţilor şi medicilor de diferite specialităţi în domeniul toxicologiei clinice.

Scopul acestei lucrări nu este de a epuiza un capitol atât de vast de patologie, aflată la graniţa mai multor specialităţi medicale, ci de a se constitui într-un manual de studiu pentru medicii practicieni (internişti, de medicină de urgenţă, ATI, medicină de familie, psihiatrie etc.) confruntaţi cu intoxicaţiile acute exogene, precum şi pentru studenţii de la Facultatea de Medicină, care se pot familiariza cu aspecte diagnostice şi manevre terapeutice esenţiale şi urgente. Gesturi uneori simple, cum ar fi preluarea recipientelor de medicamente sau a celor suspecte din preajma bolnavului, la primul contact cu acesta, pot fi de mare utilitate în diagnostic şi actul terapeutic ce urmează.

În primul volum al "Toxicologiei clinice de urgenţă" sunt expuse criteriile raţionale de evaluare a pacientului cu intoxicaţie acută exogenă şi elementele de strategie terapeutică optimă şi actuală pentru marile sindroame toxice (coma toxică exogenă, edemul pulmonar acut toxic şi şocul toxic), pentru principalele categorii de intoxicaţii medicamentoase şi drogomaniile moderne.

Ca orice lucrare omenească, este posibil ca şi aceasta să ascundă imperfecţiuni, iar semnalarea lor critică o vom considera benefică şi utilă în perspectiva unei eventuale reeditări.

Dacă acest volum se va dovedi un aliat colegilor noştri implicaţi în asistarea acestei patologii şi noi vom avea satisfacţia de a ne fi împlinit datoria.

Autorii

Iasi 2005

PARTEA I

PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE ŞI ÎN PRINCIPALELE SINDROAME TOXICE

Capitolul 1. PRINCIPII DE BAZĂ ÎN DIAGNOSTICUL INTOXICAŢIILOR ACUTE EXOGENE

Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc

Un toxic reprezintă o substanţă care, odată intrată în organism, produce un efect dăunător asupra stucturilor şi funcţiilor unui organism normal. Toxicele se pot găsi sub formă solidă, lichidă sau gazoasă şi pot fi introduse în organism prin ingestie, inhalare, absorbţie cutanată, ori la nivelul mucoaselor sau prin injectare.

Orice substanţă în doză suficientă poate determina un efect toxic asupra organismului uman, sau asupra oricărui organism. Cantitatea sau concentraţia şi timpul de expunere la o susbstanţă sunt factorii care determină doza toxică şi toxicitatea produsului respective. Paracelsus a spus, în secolul XVI, că "Doza singură, face o otravă…..Toate substanţele sunt otrăvuri, nu este nici una care să nu fie toxică. Doza adecvată diferenţiază o otravă de un remediu."

Intoxicaţia se defineşte ca prezenţa semnelor şi simptomelor asociate unei expuneri sau unui contact cu o substanţă. Dacă nu sunt manifestări clinice sau efecte toxice, incidentul este o simplă "expunere" sau un "contact" cu o substanţă potenţial toxică. Doar expunerea la o substanţă, nu înseamnă că trebuie să apară intoxicaţia. Depinde de doză şi de alte variabile, precum vârsta, sexul, rezistenţa individuală sau starea de sănătate anterioară, care vor determina dacă, sau ce efecte toxice vor apare.

Importanţa problemei

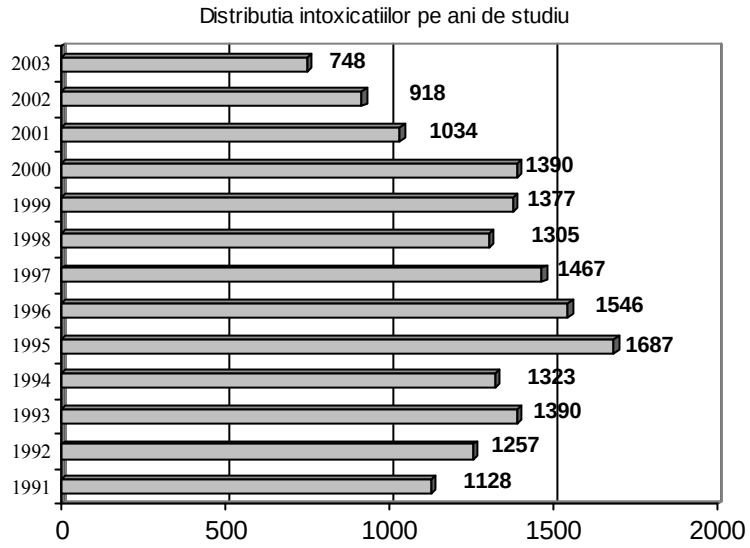
În Statele Unite, peste 2 milioane de cazuri de intoxicaţii acute au fost înregistrate într-un an. Pentru a evalua importanţa problemei la nivelul centrului universitar Iaşi, s-a efectuat un studiu clinic retrospectiv pe o perioadă de 13 ani, care a cuprins pacienţii consultaţi sau internaţi în Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi.

Populaţia studiată a fost reprezentată de 16579 de pacienţi asistaţi şi/sau internaţi în perioada 1 ianuarie 1991 - 31 decembrie 2003, atât în Clinica Medicală, cât şi în secţia ATI. La acest lot

de pacienţi s-a urmărit evidenţierea incidenţei pe sexe, grupe de vârstă, medii de provenienţă, grad de instrucţie şi tipurilor de intoxicaţii acute exogene înregistrate pe grupe principale de toxice.

Distribuţia lotului pe ani de studiu

Distribuţia intoxicaţiilor acute exogene în perioada celor 13 ani luaţi în studiu a fost următoarea cea prezentată mai jos.



Grafic 1

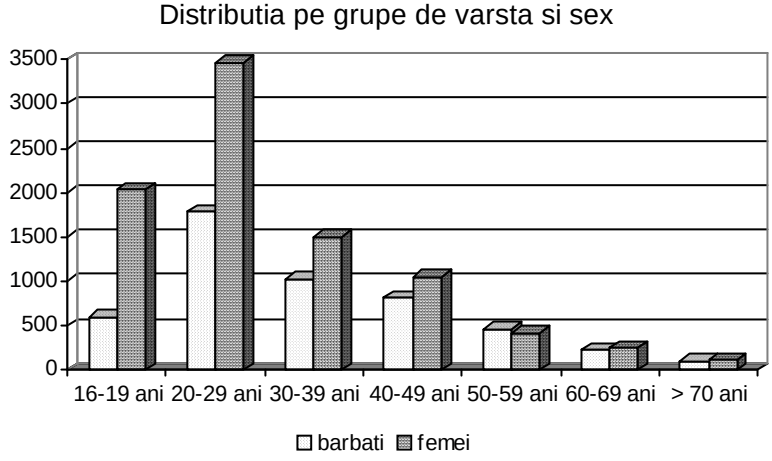
Numărul cazurilor de intoxicaţii acute are o uşoară tendinţă de scădere în ultimii ani

Structura lotului de studiu pe sexe

Distribuţia pe sexe a acestui lot de studiu arată o predominenţă netă a intoxicaţiilor acute exogene la pacienţii de sex feminin (62,43%) faţă de sexul masculin (37,56%). Majoritatea cazurilor de intoxicaţii acute exogene (voluntare şi accidentale) se înregistrează la femei. Tentativele de suicid sunt mai frecvente la sexul feminin, incidenţa sinuciderilor fiind mai mare înainte şi în perioada menstruaţiei, aşa cum arată şi datele din literatură.

Structura lotului de studiu pe grupe de vârstă

La pacienţii incluşi în studiu, repartiţia pe grupe de vârstă şi pe sexe a fost cea arătată de graficul 2.

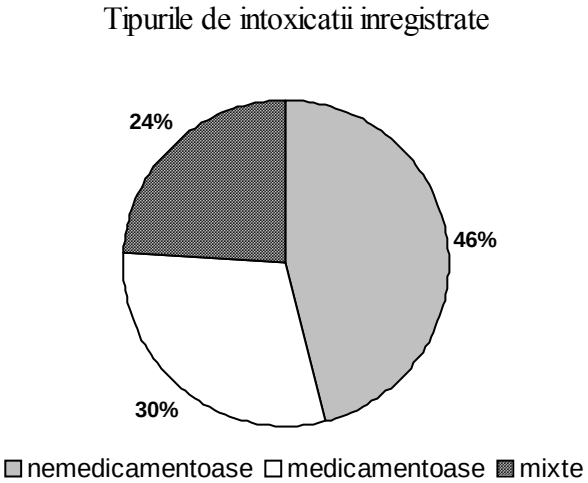


Grafic 2

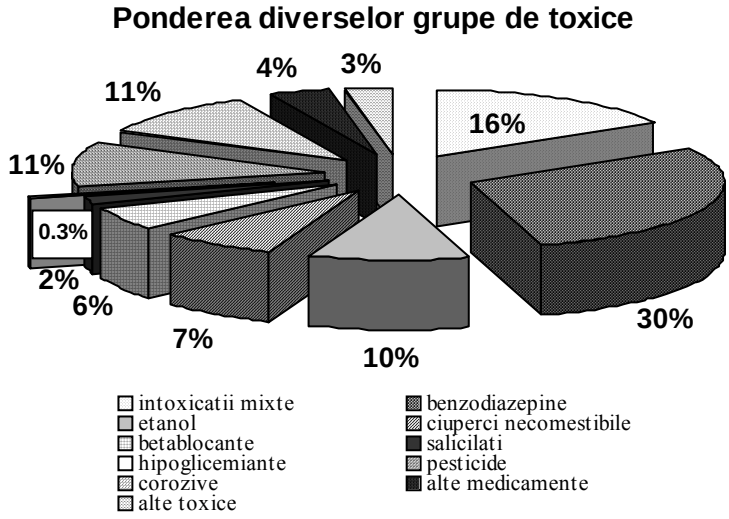
Se poate observa că intoxicaţiile acute exogene au o frecvenţă crescută la femei la aproape toate grupele de vârstă. Cel mai mare număr de cazuri de intoxicaţie acută se înregistrează la vârstele tinere: grupa de vârstă 20-29 ani (33,84%), grupa de vârstă 16-19 ani (16,97%), grupa de vârstă 30-39 ani (16,35%) şi grupa de vârstă 40-49 ani (12,09%). Frecvenţa cea mai redusă a cazurilor de intoxicaţie acută exogenă (sub 10%) a fost înregistrată după vârsta de 50 ani.
Rezultatele lotului studiat evidenţiază o creştere a numărului de intoxicaţii acute la pacienţii ce provin din mediul urban (63,87%), faţă de mediul rural (36,13%).
Analiza distribuţiei cazurilor după nivelul de instruire arată în mod clar că indiferent de tipul de intoxicaţie, majoritatea cazurilor provin din grupa celor cu studii medii, procentul fiind de 73,2%.

Structura lotului de studiu în funcţie de cauze

O privire generală asupra cazuisticii în funcţie de etiologia intoxicaţiilor acute exogene demonstrează că cele mai multe cazuri au fost intoxicaţii prin substanţe nemedicamentoase (46,2%), intoxicaţii medicamentoase (29,8%), celelalte 24% fiind intoxicaţii mixte (medicament şi un alt toxic, sau polimedicamentoase) – grafic 3. Ponderea diverselor toxice întâlnite în cazurile de intoxicaţii acute studiate este prezentată în graficul 4.



Grafic 3



Grafic 4

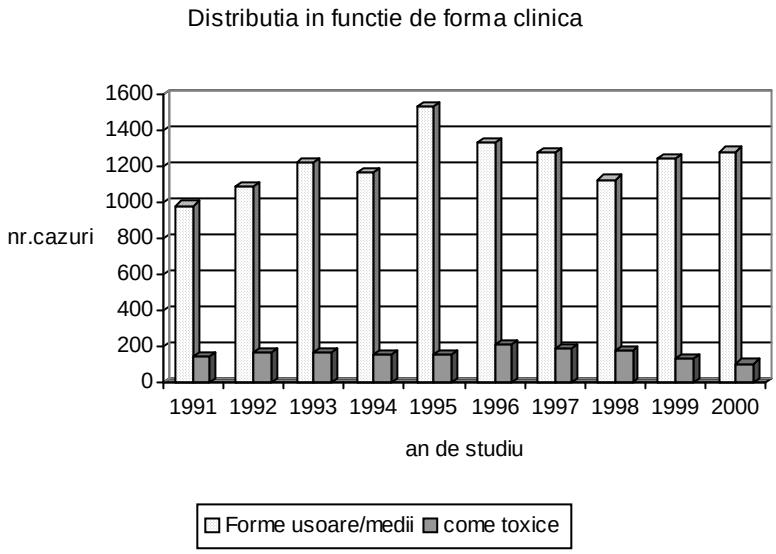
Marea majoritate a pacienţilor din lotul studiat a ingerat toxicul în mod voluntar, în scop autolitic (89,67%), ceilalţi (10,33%) fiind pacienţi intoxicaţi acut cu etanol, care nu au declarat o intenţie suicidară.

Structura lotului de studiu în funcţie de gravitatea intoxicaţiei

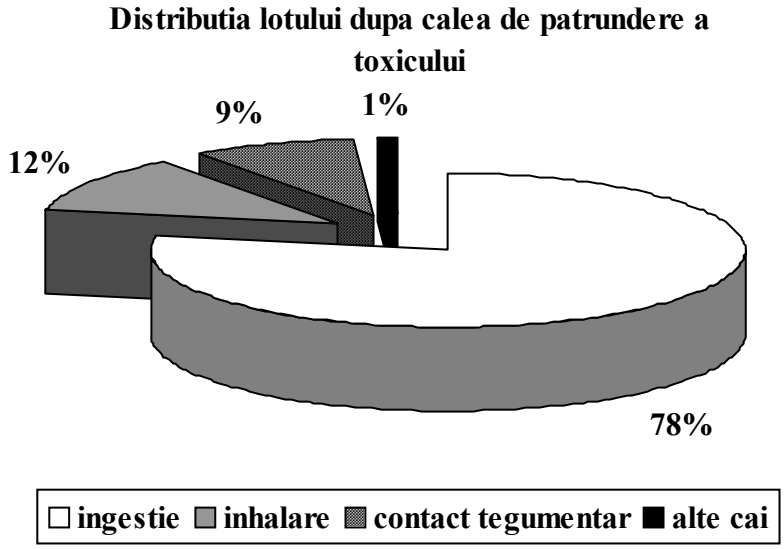
Lotul studiat evidenţiază o pondere mai mare a formelor clinice uşoare şi medii de intoxicaţie acută, formele severe, reprezentate de coma toxică fiind în proporţie variabilă, între 7,91% şi 13,77% de-a lungul perioadei de studiu, fapt ce se observă în graficul 5.

Structura lotului de studiu în funcţie de calea de pătrundere a toxicului

Majoritatea intoxicaţiilor acute exogene studiate au fost prin ingestie şi au implicat un singur toxic (76%), restul fiind intoxicaţii mixte (24%). Un număr mai redus de intoxicaţii s-au produs prin inhalare, sau contact tegumentar (grafic 6).



Grafic 5



Grafic 6

Evaluarea unui pacient cu intoxicaţie acută

În intoxicaţiile acute este indicat un tratament prompt. După ce pacientul a fost iniţial evaluat şi stabilizat, poate fi iniţiat tratamentul general al unei intoxicaţii. Sunt 6 etape de parcurs în evaluarea iniţială şi urmărirea unui pacient cu intoxicaţie acută exogenă.

I. **<u>Stabilizarea</u>** – constă într-o evaluare scurtă şi aplicarea măsurilor necesare menţinerii funcţiilor vitale, prevenind o deteriorare ulterioară a stării pacientului.
   - libertatea căilor aeriene, respiraţia, circulaţia (ABC) + D&E (depresia sistemului nervos central indusă de droguri şi dezbrăcarea/dezvelirea pacientului pentru a expune eventualele leziuni apărute în urma contactului cu toxicul);
   - examenul pupilelor pentru a evalua dimensiunea şi reactivitatea la lumină şi efetuarea unui examen neurologic preliminar;

- administrarea de oxigen, la nevoie şi plasarea unei linii i.v. pentru administrarea de fluide;
- căutarea de semne şi simptome sugesive pentru o eventuală anafilaxie.

II. **Evaluarea** – care trebuie efectuată după stabilizarea pacientului.
- anamneză completă, examen fizic (semnele vitale; aspectul pielii; mirosuri – aer expirat, transpiraţie, haine; examen neurologic; identificarea sindromului toxic; evaluarea complicaţiilor; evaluarea terenului patologic preexistent, pe care evoluează intoxicaţia acută), efectuarea unor explorări paraclinice (biochimice, ECG, investigaţii imagistice) orientate spre identificrea agentului toxic, evaluarea severităţii efectelor toxicului şi căutarea unor complicaţii sau traumatisme asociate;
- reevaluare periodică a pacientului pentru a surprinde schimbările în starea sa, monitorizarea permanentă a funcţiilor vitale, ritmului cardiac, debitului urinar, temperaturii;
- consemnarea evoluţiei (inclusiv a orei) şi intervenţia rapidă în cazul când se produc schimbări în starea pacientului.

III. Prevenirea şi limitarea absorbţiei toxicului
- decontaminarea pielii;
- clătirea ochilor;
- lavaj gastric;
- administrare de cărbune activat şi purgative;
- clisme evacuatorii.

IV. Creşterea eliminării
- administrarea unor doze repetate de cărbune activat;
- diureză osmotică alcalină, acidă sau neutră (pentru a creşte eliminarea anumitor toxice);
- hemodializa, hemoperfuzia (pentru molecule de mai mari dimensiuni).

V. Administrarea de antidot specific
- mai puţin de 5% din toxice beneficiază de antidot specific;
- la toţi pacienţii comatoşi se va administra glucoză, tiamină şi naloxon, eventual suplimentarea oxigenoterapiei.

VI. **Tratament de susţinere** până la depăşirea episodului de intoxicaţie acută, urmată de măsuri educative (prevenirea intoxicaţiilor accidentale) şi consult psihiatric/psihologic.

Diagnosticul clinic al intoxicaţiilor acute

După aplicarea unor măsuri medicale adecvate, care permit stabilizarea funcţiilor vitale ale bolnavului intoxicat şi supravieţuirea acestuia, precum şi a măsurilor de împiedicare a absorbţiei toxicului la poarta de intrare în organism, medicul are răgazul să treacă la evaluarea completă a pacientului sub aspect clinic şi paraclinic. Această evaluare are drept scop tocmai să definească, pe baza informaţiilor disponibile, a datelor obţinute printr-un examen fizic atent şi prin investigaţii de laborator toxicologice şi uzuale, elementele de diagnostic care să permită la rândul lor măsuri terapeutice adecvate în continuare.

Diagnosticul toxicologic implică dificultăţi suplimentare pentru clinician, datorită faptului că simptomatologia intoxicaţiilor acute exogene adesea sugerează sindroame acute din patologia curentă (accidente vasculare cerebrale sau cardiace, tulburări de ritm, criza asmatiformă, comă metabolică sau neurologică etc.). În aceste condiţii, numai coroborarea unor date complexe clinice şi paraclinice permite un diagnostic diferenţial şi elaborarea în final a diagnosticului toxicologic corect de care depinde adesea prognosticul pacientului cu intoxicaţie acută.

O intoxicaţie acută va fi suspectată în toate cazurile de boală severă apărută subit, neaşteptat. Trebuie precizate sistematic următoarele probleme:

- vârsta şi sexul pacientului, greutatea, relaţiile cu persoanele care l-au adus la spital;
- care sunt semnele şi simptomele bolii;
- ce s-a întâmplat înaintea debutului bolii (poate exista o expunere cronică la un toxic şi simptomele abia să se manifeste);
- numele şi cantitatea substanţelor sau medicamentelor ingerate, coingestia altor toxice (este foarte util ca familia sau personalul de pe Ambulanţă să aducă de exemplu ambalajele din care lipsesc medicamente sau găsite goale în preajma bolnavului, la domiciliu sau "corpul delict");
- momentul ingestiei şi durata contactului cu toxicul (ziua, ora, minutul);
- calea de pătrundere a toxicului (ingestie, injectare, etc.) şi locul unde s-a produs intoxicaţia (la locul de muncă, în mediu casnic, etc.);
- de ce s-a produs intoxicaţia (este voluntară sau accidentală), motivaţia gestului, dacă a fost voluntar;
- dacă intoxicaţia este primul eveniment, sau s-a mai produs şi altă dată;
- sunt implicate şi alte persoane în intoxicaţie (intoxicaţiile colective sunt cele care apar simultan sau la scurt interval, la mai mult de 5 persoane expuse la acelaşi toxic);
- istoricul medical al pacientului (alte episoade de intoxicaţie în antecedente, diverse afecţiuni medicale concomitente – boli renale sau hepatice, pentru care se ia cronic o medicaţie ce ar putea influenţa răspunsul pacientului la intoxicaţie, metabolizarea sau eliminarea toxicelor), istoricul psihiatric şi eventuale toxicomanii (etilism cronic, etc.);
- condiţia pacientului se îmbunătăţeşte sau se agravează după primele măsuri instituite.

Se va încerca să se definească apariţia unor simptome după ingestia toxicului, până la prezentarea la spital şi dacă s-au administrat medicamente sau antidoturi. Sunt necesare, de asemenea, date vizând sensibilizări alergice eventuale ale intoxicatului.

Recunoaşterea unei intoxicaţii sau supradozaj medicamentos implică un mare procent de suspiciune, dar şi un examen fizic atent şi complet. Până la 50% din istoricul furnizat iniţial de pacient sau anturaj poate fi incorect. Recunoaşterea toxidroamelor specifice precum şi datele furnizate de semnele vitale, starea neurologică, reacţiile pupilare, răspunsul cardiovascular, mirosuri sau excreţii neobişnuite pot furniza informaţii utile pentru diagnostic. La acestea se adaugă evaluarea electroliţilor, echilibrului acidobazic care pot sugera un anumit toxic.

Examenul fizic vizează, în cazul alterării stării de conştienţă, diferenţierea cauzelor structurale (hematoame, traumatisme) de cele toxice exogene sau endogene (vezi capitolul coma toxică).

Toxidroame

Toxidromul constituie o asociere complexă de simptome, uneori foarte sugestivă pentru diagnostic. Prezenţa unui ***toxidrom*** sau ***sindrom toxic*** poate ajuta la stabilirea toxicului implicat prin sugerarea clasei de toxice la care pacientul a fost expus. În tabelul 1 prezentăm câteva toxidroame mai frecvent întâlnite.

O importanţă specială o are toxidromul "non-sindrom". Toxidromul de sevraj (întrerupere) poate mima o intoxicaţie acută, deşi, paradoxal, este determinat de întreruperea administrării toxicului la dependent.

Singura metodă de a recunoaşte potenţialul de a apare o intoxicaţie cu debut întârziat este de a suspecta posibilitatea din anamneza sau exmenul fizic al pacientului. În unele cazuri, comportamentul sau afectivitatea bolnavului pot oferi un indiciu. În alte cazuri, examinatorul trebuie să se bazeze pe experienţa sau intuiţia proprie.

Elementele clinice şi paraclinice care sugerează o ingestie de toxic sunt:

- istoricul de intoxicaţie acută sau drogodependenţă;
- ideaţia suicidară sau tentative autolitice în antecedente;
- istoricul de afecţiuni psihiatrice;
- agitaţia şi halucinaţiile;
- stuporul sau coma;
- nistagmusul rotator;
- delirul sau confuzia;
- convulsiile;
- rigiditatea musculară;
- distonia;
- stopul cardio-respirator;
- aritmiile cardiace inexplicabile;
- hiper-/hipotensiunea arterială;
- insuficienţa ventilatorie;
- aspiraţia;
- bronhospasmul;
- insuficienţa hepatică;
- insuficienţa renală;
- hiper-/hipotermia;
- rabdomioliza;
- gaura anionică sau acidoza cu gaură anionică;
- hiper-/hipoglicemia;
- hiper-/hiponatremia;
- hiper-/hipokaliemia;
- polipragmazia.

Semnele fizice uşor de evaluat vizează temperatura, frecvenţa cardiacă, T.A., aspectul pielii, diametrul pupilelor, respiraţia, mirosuri specifice etc. (tabelul 2, 3).

Tabel 1. Toxidroame întâlnite în practică

Sindromul	Manifestări	Cauze posibile	Tratament
Inhibiţie a acetilcolinesterazei	*Efecte muscarinice:* relaxare sfincteriană, colici, hipersecreţie bronşică, bronhospasm, bradicardie, hipotensiune, emeză, mioză, lăcrimare, sialoree. *Efecte nicotinice:* tahicardie, hipertensiune, fasciculaţii musculare, slăbiciune şi paralizii ale musculaturii striate. *Efecte centrale:* anxietate, ataxie, convulsii, comă, depresie respiratorie, colaps cardiovascular.	Pesticide organofosforice, carbamaţi, anticolinesterazice diverse.	Atropină. Pralidoximă (pentru organofosforice).
Colinergic ("SLUDGE")	*Efecte muscarinice şi nicotinice:* **S**alivaţie, **L**ăcrimare, **U**rinare imperioasă, **D**iaree, crampe **G**astrointestinale, **E**meză. Wheezing, transpiraţii, bronhoree, bradicardie, mioză.	Ciuperci (Inocybe, Clitocybe, Amanita muscaria), pilocarpină, fizostigmină, neostigmină, acetilcolină, endrofonium, betanecol, metacolină, nicotină,"văduva neagră".	Atropină.
Anticolinergic ("Hot as a hare, dry as a bone, red as a beet, mad as a hatter")	*Efecte periferice antimuscainice:* tahicardie, hipertensiune, piele şi mucoase roşii şi uscate, sete, disfagie, midriază, retenţie urinară, distensie abdominală, febră. *Efecte centrale:* delir, halucinaţii, ataxie, insuficienţă respiratorie, confuzie, excitaţie, convulsii, comă.	Alcaloizi din belladonna, atropină, scopolamină, antihistaminice, antidepresive triciclice, antiparkinsoniene, antipsihotice, fenotioazine, antispastice, ciuperci necomestibile, halucinogene.	Fizostigmină (pentru situaţii cu risc vital, dar nu în intoxicaţii cu antidepresoare triciclice datorită potenţialului de agravare a tulburărilor de conducere).
Narcotic (opioid)	Deprimare centrală, hipoventilaţie, hipotensiune, bradicardie, hipotermie, mioză, garguimente intestinale scăzute.	Morfina, heroina, codeina, pentazocina, propoxifen, dextrometorfan, alţi derivaţi opioizi sintetici şi semisintetici.	Naloxon.
Simpatomimetic sau beta-adrenergic	Agitaţie, halucinaţii, tremurături, convulsii, tahicardie, transpiraţii, hipertensiune (la cofeină scade tensiunea), aritmii cardiace, hiperreflexie.	Cocaina, amfetamine, teofilina, cofeina, LSD, fenciclidina, efedrină, beta-agonişti inhalaţi sau injectaţi.	Betablocante (cu prudenţă la astmatici). Reechilibrarea kaliemiei.
Alfa-adrenergic	Hipertensiune, bradicardie, midriază	Fenilefrină, fenilpropanolamină.	Fentolamină sau nitroprusiat, nu doar betablocante pentru hipertensiune.

Beta- şi alfa-adrenergic	Hipertensiune, tahicardie, midriază, transpiraţii, membrane mucoase uscate.	Amfetamine, cocaină, efedrină, fenciclidină, pseudoefedrină.	Benzodiazepine.
Sedativ sau hipnotic	Stupor şi comă, confuzie, bradilalie, apnee.	Anticonvulsivante, antipsihotice, barbiturice, benzodiazepine, etanol, meprobamat, opiacee.	Naloxon, Flumazenil, alcalinizarea urinii (pentru fenobarbital)
De sevraj (de întrerupere)	Midriază, diaree, tahicardie, hipertensiune, lăcrimare, colici, halucinaţii, piloerecţie, insomnie.	Alcool, barbiturice, benzodiazepine, opiacee, cloralhidrat.	Specific fiecărui toxic.
Halucinogen	Halucinaţii, psihoză, panică, febră, midriază, sinestezii.	Amfetamine, canabinoizi, cocaină, LSD, fenciclidină (poate da mioză).	Benzodiazepine.
Extrapiramidal	*Parkinsonism:* disforie şi disfagie, rigiditate, trismus, crize oculogire, tremor, torticolis, coreoatetoză, laringospasm, opistotonus.	Haloperidol, fenotiazine (proclorperazină, clorpromazină şi alte antipsihotice).	Difenhidramină, benztropină.
Serotoninic	Iritabilitate, hiperreflexie, roşeaţă, diaree, transpiraţii, febră, trismus, tremor, mioclonii.	Fluoxetin, meperidină, proxetină, sertralină, trazodone, clomipramină.	Benzodiazepine, sevrajul drogului, ciprohepatadină.
Epileptogen	Hipertermie, hiperreflexie, tremurături, poate mima efectul substanţelor stimulante.	Stricnină, nicotină, lindan, lidocaină, xantine, cocaină, izoniazidă (HIN), hidrocarburi clorinate, anticolinergice, camfor, fenciclidină.	Medicaţie anticonvulsivantă, piridoxină (pentru HIN), epurare extracorporeală (lindan, camfor, xantine), fizostigmină (agenţii anticolinergici), evitarea fenitoinei în convulsiile induse de teofilină.
Cianid	Greaţă, vărsături, colaps, comă, bradicardie, lipsa cianozei, scăderea diferenţei arterio-venoase de oxigen, acidoză metabolică.	Cianuri, amigdalin.	Antidot.
Solvent	Letargie, confuzie, cefalee, nelinişte, incoordonare, depersonalizare, senzaţie de ireal.	Hidrocarburi (inclusiv clorinate), acetonă, toluen, naftalen, tricloretan.	Evitarea catecolaminelor, sevrajul toxicului.
Salicilic	Febră, greţuri, vărsături, polipnee, tinitus, convulsii, comă, alcaloză respiratorie sau tulburări mixte acidobazice, hipokaliemie, hipoglicemie.	Aspirină Alţi salicilaţi	Reechilibrare metabolică şi electrolitică, glucoză, eventual dializă.
Decuplării fosforilării oxidative	Hipertermie, tahicardie, acidoză metabolică.	Fosfură de aluminiu, salicilaţi, 2,4-diclorfenol, glifosfat, fosfor, pentaclorofenol, fosfură de zinc.	Bicarbonat de sodiu (pentru acidoza metabolică), răcirea pacientului, evitarea atropinei şi salicilaţilor, hemodializă în acidoza refractară.

Hemoglobinopatic	Cefalee, greaţă, vărsături, ameţeli, comă, convulsii, dispnee, cianoză, bule cutanate, sânge "şocolatiu"(pentru methemoglobinizante).	Monoxid de carbon, substanţe methemoglobinizante (nitriţi, fenazopiridină) şi sulfhemoglobinizante.	Antidot.
Febrei de fum metalic	Frisoane, febră, dureri musculare, cefalee, astenie, slăbiciune.	Fumul de fier, magneziu, mercur, nichel, zinc, cadmiu, cupru.	Specific fiecărui metal.
Acidozei cu gaură anionică	Variabile	Methanol, etanol, etilenglicol, paraldehidă, fier, izoniazidă, vacor.	Reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, eventual antidot.
"Non-sindrom"	Asimptomatic sau acuze minore care iniţial par a fi banale	Substanţe diferite cu acţiune întârziată datorită biotransformării, depleţiei agenţilor de detoxifiere naturali, cumulării dozelor sau efectului.	Simptomatic şi de susţinere.

Tabel 2. Toxice care afectează semnele vitale şi examenul fizic

Hipotensiune			Hipertensiune
Inhibitori ai enzimei de conversie Antagonişti α şi β Anticolinergice Arsen Antidepresoare Clonidină	Calcium-blocante Cianuri Disulfiram Etanol Methanol Fier Izopropanol	Mercur Nitraţi Nitroprusiat Opioide Organofosforice Fenotiazine Sedative Teofilină	Amfetamine Anticolinergice Cocaină Plumb Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) Fenciclidină Simpatomimetice
Tahicardie			**Bradicardie**
Amfetamine Anticolinergice Antihistaminice Arsen Antidepresoare ciclice Digitală Disulfiram	Sevrajul drogurilor Efedrina Etilenglicol Fier Organofosforice Simpatomimetice Fenciclidină Fenotiazine	Cofeină Clonidină Cianuri Hidralazina Hidrogen sulfurat Pseudoefedrina Hormonii tiroidieni Teofilină	Antiaritmice (clasa Ia, Ic) α agonişti, β antagonişti Calcium-blocante Digitală Opioide Organofosforice Carbamaţi	Litiu Fenilpropanolamină Metoclopramid Antidepresoare ciclice Fizostigmină Chinidină
Tahipnee			**Bradipnee**
Etilenglicol Methanol Nicotină Organofosforice	Salicilaţi Simpatomimetice (Cocaină) CO, cianuri, methemoglobinizante Teofilină		Barbiturice Toxina botulinică Clonidina Etanol	Izopropanol Opioide Organofosforice Sedative
Hipertermie			**Hipotermie**
Amfetamine Anticolinergice Antihistaminice Arsen Cocaină Antidepresoare ciclice LSD IMAO Sevrajul la droguri	Fenciclidină Fenotiazine Salicilaţi Sedativ-hipnotice Teofilină Tiroxină Sindromul neuroleptic malign Sindromul serotoninic Hipertermia malignă		**Monoxid de carbon (CO)** Etanol Agenţi hipoglicemianţi Opioide Fenotiazine Sedativ-hipnotice Colchicina Litiu Intoxicaţia cu fructul de akee	
Midriază			**Mioză**
Anticolinergice Antihistaminice Antidepresoare ciclice Anoxia (indiferent de cauză) LSD IMAO	Amfetamine Cocaină Simpatomimetice Sevrajul la droguri Glutetimid Fenciclidină		Anticolinesterazice Opioide (meperidina dă midriază) Nicotină Pilocarpină Alcool izopropilic	Fizostigmină Fenotiazine Clonidină Coma barbiturică, benzodiazepinică, alcoolică
Convulsii generalizate			**Comă**	
Antidepresoare Amfetamine Antihistaminice Anticolinergice Antipsihotice Betablocante (Propranolol) Cocaină Cafeină Carbamaţi	Camfor Etilenglicol Lidocaină Metanol CO Plumb Litiu Fenciclidină Teofilină Izoniazidă	Organofosforice Organoclorate Simpatomimetice Stricnină Sevraj la alcool Hipoglicemiante (focalizate) Clorambucil (focalizate) Salicilaţi	Alcooli Arsen Anticolinergice Agenţi colinergici Antidepresoare triciclice Betablocante Plumb Narcotice Agenţi hipoglicemianţi Simpatomimetice	Litiu CO Opioide Fenciclidină Fenotiazine Salicilaţi Sedativ-hipnotice Cianuri Metale grele Halucinogene
Compuşi care produc bronhospasm			**Compuşi care produc comă şi EPA**	
Betablocante Fum metalic Organofosforice şi carbamaţi	Fum Clor şi alte gaze iritante Hidrocarburi (inhalaţie-aspiraţie).		Heroină, Metadonă Meperidină Barbiturice	Fumuri toxice (clorură de polivinil) Glutetimid

Tabel 3. Mirosuri ce pot orienta diagnosticul intoxicaţiei

Mirosul	Toxicul sugerat
- Usturoi - Acetonă - Gaz de huilă, eşapament de petrol - Oţet - Pere - Camfor - Xilen sau kerosen - Miros caustic, aromatizat - Solvent	- Arsen, paration, organofosforice - Alcool, salicilaţi - Monoxid de carbon - Salicilat de metil - Cloralhidrat - Camfor - Pesticide cu paration sau organfosforice - Etclorvinol, paraldehidă - Inhalare de solvenţi

Elementele obţinute la examenul clinic pe aparate şi sisteme (tabel 4, 5, 6, 7) pot furniza date preţioase asupra toxicului implicat atunci când pacientul nu poate da relaţii despre sine, istoricul bolii, datorită modificărilor stării de conştienţă.

Tabel 4. Modificări la nivelul tegumentelor induse toxic

Eritem cutanat	Piele umedă	Piele uscată	Bule sau bromide	Urme de înţepături
Atropină Acid boric CO Cianuri	Organofosforice Simpatomimetice	Anticolinergice	Barbiturice CO Glutetimid Sedative	Heroină Diverse toxicomanii

Tabel 5. Modificări la nivelul aparatului respirator (vezi şi tabel 2)

Tuse şi dispnee	Raluri sibilante şi crepitante	Cianoză
Inhalarea toxicelor sau gazelor iritante	Pneumonia de aspiraţie a toxicelor Inhalarea gazelor iritante	Methemoglobinizantele Deprimarea centrală a respiraţiei Obstrucţia căilor aeriene

Unele droguri induc aritmii sau modificări electrocardiografice, sugestive pentru diagnostic de intoxicaţie cu o anumită clasă de droguri, iar examenul fizic, ECG sau monitorizarea cardiacă le pun în evidenţă (tabel 2, 6, 7).

Tabel 6. Modificări la nivelul aparatului cardiovascular (vezi şi tabel 2)

Compuşi care produc hipotensiune cu tahicardie		Compuşi care produc hipotensiune cu bradicardie	
Blocanţi alfa adrenergici CO Cianuri (cianogeni) Disulfiram Fier	Narcotice Nitriţi Fenotiazine Sedativ-hipnotice Teofilină Antidepresive triciclice	Blocanţi alfa adrenergici (componenta centrală) Betablocante Calciu-blocante Colinergice Compuşi cu acţiune α_2 centrală Digoxinul	Compuşi stabilizanţi de membrană (Chinidină, Procainamidă) Anestezice locale Antidepresive triciclice Organofosforice

Tabel 7. Tulburări de ritm şi de conducere toxic-induse

Aritmia sau tulburarea de conducere	Cauza posibilă	
Bradicardie sinusală sau bloc atrioventricular	Betablocante Calciu-blocante Antidepresoare triciclice Digoxin şi alţi glicozizi cardiaci	Insecticide organofosforate şi carbamaţi Fenilpropanolamină şi alte stimulante alfa-adrenergice
Tahicardie sinusală	Cocaină Amfetamine Fenciclidină Antihistaminice Anticolinergice Antidepresoare	Fenotiazine Teofilină Sevraj la etanol sau sedativ-hipnotice Monoxid de carbon
Lărgirea complexului QRS	Antidepresoare triciclice Chinidină Procainamidă Dizopiramidă Encainidă	Flecainidă Betablocante Calciu-blocante Difenhidramină Fenotiazine (tioridazina)
Alungirea intervalului QT (inclusiv torsada vârfului)	Antidepresoare triciclice Chinidină Procainamidă Dizopiramidă Encainidă Flecainidă Betablocante	Calciu-blocante Litiu **Anihistaminice (astemizol, difenhidramină, terfenadină)** Fenotiazine Arsen Organofosforice
Tahiaritmii ventriculare	Cocaină Amfetamine Cloralhidrat şi hidrocarburi clorinate	Teofilină Digoxin şi alţi glicozizi cardiaci Antidepresoare

Tabel 8. Modificări la nivelul aparatului digestiv (vezi şi tabel 2)

Greaţă şi vărsături – simptome frecvent întâlnite, dar nespecifice (pot fi şi de cauză centrală)	Digoxin Analgezice opioide	Derivaţi de teofilină
Dureri abdominale	Arsenic Substanţe corozive Metale grele	Plumb Sevraj la narcotice Organofosforice
Dureri şi ulceraţii	Acizi şi baze tari Fenol	
Sialoree	Arsenic Clormetiazol Inhibitori de colinesterază	Corozive lichide Mercur Fenciclidină
Uscăciunea gurii	Anticolinergice Antihistaminice	Narcotice

Diaree	Arsenic Fier Acid boric Organofosforice
Constipaţie	Plumb Narcotice
Icter (se dezvoltă în câteva zile)	Droguri hepatotoxice – acetaminofen, tetraclorură de carbon, Amanita phalloides.

Unii compuşi pot produce predominant ataxie, modificări ale reflexelor osteotendinoase şi tonusului muscular (tabel 9), convulsii (tabel 2) sau agitaţie, delir şi stări psihotice tulburări ale stării de conştienţă până la comă (tabel 10) sau debutează prin comă, care se instalează rapid.

Tabel 9. Modificări la examenul SNC

Ataxie	Hipotonie cu hiporeflexie	Hipertonie cu hiperreflexie	Hipertonie, opistotonus	Reacţii distonice	Delir şi halucinaţii
Alcool Barbiturice Bromuri Halucinogene Metale grele Solvenţi organici Fenitoin	Barbiturice Benzodiazepine Alte hipnotice	Anticolinergice IMAO Simpatomimetice	Alfa-cloraloză IMAO Stricnină	Haloperidol Metoclopramid Proclorperazină Trifluoperazină Fenotiazine Risperidona	Alcool Anticolinergice LSD Sevraj la opiacee Fenciclidina Ciuperci necomestibile Simpatomimetice

Tabel 10. Semnele clinice ale tulburărilor stării de conştienţă induse toxic

Toxicul	Starea clinică	Semne fizice
Amfetamine	Agitaţie, agresiune, paranoia, halucinaţii	Febră, hipertensiune, tahicardie, aritmii, midriază, tremor, convulsii
Barbiturice	Stupor, comă	Hipotermie, hipotensiune, pupile reactive, reflex oculocefalic absent, apnee, leziuni buloase
Benzodiazepine	Stupor, rar torpoare	Uşoară depresie respiratorie
Insulină	Stupor, comă	Paloare, transpiraţii, tahicardie, midriază, hiperreflexie osteotendinoasă
Opiacee	Stupor, comă	Hipotensiune, depresie respiratorie, edem pulmonar, piele rece şi umedă, pupile punctiforme, dar reactive, fasciculaţii
Fenotiazine	Somnolenţă, comă	Hipotensiune, aritmii, distonie
Antidepresoare triciclice	Somnolenţă, delir, comă	Aritmii, midriază, piele caldă şi uscată, hiperreflexie osteotendinoasă, retenţie urinară, ileus paralitic.

Examenul organelor de simţ, poate da alte indicii preţioase privind etiologia intoxicaţiei acute (tabel 2, 11). Alte semne utile pentru diagnosticul etiologic sunt reprezentate de retenţia urinară (globul vezical), care se conctată în intoxicaţiile cu droguri anticolinergice sau la pacienţii care stau în comă de câteva ore.

Tabel 11. Modificări ale organelor de simţ induse toxic (vezi şi tabelul 2)

Ochi		Ureche	
Pierderea vederii	Metanol Chinină	**Tinitus şi surditate**	Salicilaţi (când nivelul plasmatic este > 300 mg/l)
Nistagmus	Barbiturice Fenitoin Sedative Alcool		
Edem papilar	Edem cerebral prin hipoxie prelungită CO Glutetimid Methanol		

Diagnosticul paraclinic în intoxicaţiile acute

Se referă la diagnosticul analitic toxicologic prin care se urmăreşte în primul rând aspectul calitativ (identificarea compusului incriminat) şi în al doilea rând, în măsura posibilului, aspectul cantitativ (concentraţia sanguină sau urinară pentru a estima cantitatea ingerată şi implicit gravitatea şi prognosticul intoxicaţiei). Laboratorul de toxicologie analitică trebuie să fie apt să efectueze la solicitare o serie de teste screening, pentru fiecare compus potenţial implicat (tabel 12). Se aplică pe cât este posibil în acest sens metode screening sensibile şi rapide (cromatografie în strat subţire, gazcromatografie, gazcromatografie-spectrometrie de masă). Se admite că identificarea compuşilor implicaţi în intoxicaţiile acute este posibilă în proporţie de 50-70%. Determinările cantitative ale concentraţiei sanguine a toxicului incriminat au mare importanţă pentru decizia terapeutică.

Tabel 12. Compuşi incluşi uzual în testele toxicologice (urină, conţinut gastric)

Alcooli	etanol; metanol.
Analgezice	Paracetamol; salicilaţi.
Anticonvulsivante	Fenobarbital; Carbamazepină; Fenitoină; Primidonă.
Antihistaminice (anticolinergice)	Clorfeniramină; Pirilamină; Benztropină; Trihexifenidil.
Antidepresive triciclice	Imipramină; Amitriptilină; Desipramină; Nortriptilină; Doxepină.
Fenotiazine	Clorpromazină; Proclorperazină; Prometazină; Tioridazină; Trifluoperazină.
Opiacee	Morfina; Codeină; Hidrocodonă; Meperidină; Pentazocină; Propoxifen.
Sedativ - hipnotice	Barbiturice; Benzodiazepine; Cloralhidrat; Etocloravinol; Glutetimidă; Meprobamat.
Stimulante	Amfetamine; Cofeină; Cocaină; Stricnină.
Alţi compuşi	Lidocainã; Propranolol; Chinidină.

Administrarea unor antidoturi se decide numai dacă toxicul implicat se găseşte în sânge (ex. N-acetilcisteină, deferoxamină, EDTA Na_2Ca, dimercaprol, etanol etc. a căror administrare este justificată numai dacă în sânge se găsesc, respectiv, paracetamol, fier, plumb, mercur, metanol sau etilenglicol).

Anumite tratamente pot fi instituite numai dacă toxicul este măsurat în sânge. Este cazul alcalinizării plasmatice şi urinare sau al hemodializei (se justifică, de exemplu, la compuşii de tipul fenobarbital, etanol, etilenglicol, litiu, metanol, salicilaţi, teofilină).

Pentru bateria de teste uzuale se recoltează o cantitate de 30-50 ml urină şi 5 ml ser, uneori fiind necesară o probă de sânge total, necoagulat (ex.pentru alcooli). Mare importanţă pentru recoltările de probe din produse biologice are intervalul dintre momentul intoxicaţiei şi cel al prelevării probei respective. În primele două ore de la ingestia toxicului este oportun să se recolteze probe din conţinutul gastric şi din sânge. Dacă intervalul de la ingestie este mai mare, cea mai adecvată este recoltarea unei probe de urină.

Determinările standard de tip screening nu întotdeauna dau un răspuns concludent asupra compusului incriminat într-o intoxicaţie. Este cazul hemoglobinelor (carboxihemoglobină, sulfhemoglobină, methemoglobină), a compuşilor anorganici (arsenic, bismut, mercur, plumb, seleniu, litiu, bromuri, fluoruri), a solvenţilor, pesticidelor, compuşilor radioactivi, antiinflamatoarelor nesteroidiene (cu excepţia Paracetamolului şi Aspirinei), a calcium- şi beta-blocantelor, etc.

Laboratorul clinic îşi păstrează şi în toxicologia clinică aceeaşi importanţă, ca şi în celelalte domenii ale patologiei, atât pentru elaborarea diagnosticului, cât şi pentru monitorizarea tratamentului şi a evoluţiei intoxicaţiei. Astfel, într-o intoxicaţie putem identifica grave tulburări hidroelectrolitice, insuficienţă hepatică sau renală, acidoză metabolică, hemoliză, rabdomioliză, coagulopatii etc. O intoxicaţie impune efectuarea unor teste de rutină pentru o corectă evaluare a stării şi evoluţiei intoxicatului (glicemie, hemoleucogramă, gaze sanguine, electroliţi serici, radiografie toracică etc.).

De o importanţă aparte este investigaţia echilibrului acido-bazic şi osmolaritatea plasmei, deoarece, frecvent, diverse intoxicaţii evoluează cu hiatusuri anionice (tabel 13) şi/sau osmolale. Numeroase toxice produc hiatus anionic ca urmare a acumulării de acizi organici, ca lactat, formiat. O serie de toxice (etanol, toluen, metanol, paraldehidă, fier, izoniazidă, etilenglicol, salicilaţi, stricnină) pot creşte hiatusul anionic (normal 12-14 mEq/1), ca urmare a acumulării de acizi organici (tabel 14), fie din metabolizarea toxicelor respective, fie prin hipoxia generată (acidoza lactică).

Hiatusul osmolal (diferenţa dintre osmolaritatea măsurată şi cea calculată, ca rezultat al efectului osmotic al substanţelor dizolvate în sânge) poate fi, de asemenea, modificat, fie ca urmare a pierderii de apă circulantă, fie ca urmare a acumulării de substanţe cu greutate moleculară mică. Această anomalie, respectiv creşterea hiatusului osmolal (tabel 15) peste 10 mOsm, apare în intoxicaţii cu izoniazidă, etanol, metanol, etilenglicol, acetonă, eter, tricloretan, paraldehidă, cloroform.

Tabel 13. Cauze de gaură anionică anormală în intoxicaţiile acute

Gaură anionică crescută	Gaură anionică scăzută
Etilenglicol	Bromuri
Metanol	Ioduri
Paraldehidă	Litiu
Salicilaţi	Polimixina B
Cetoacidoză alcoolică	Trometamina

Tabel 14. Cauze de gaură anionică crescută şi acidoză metabolică în intoxicaţiile acute

Acetaminofen (>75 g)	Colchicină	Formaldehidă	Ketamină	AINS	Salicilaţi
Amilorid	Dapsonă	Fenformin	Metformin	Papaverină	Terbutalină
Acid ascorbic	Epinefrină	Fier	Metanol	Paraldehidă	Teraciclină
CO	Etanol	Hidrogen sulfurat	Nitroprusiat	Propofol	Toluen
Cloramfenicol	Etilenglicol	Izoniazidă	Niacină		Verapamil

Tabel 15. Cauze de gaură osmolală crescută în intoxicaţiile acute

Etanol (dacă nu e inclus în formulă)	Manitol
Etilenglicol/Glicolaldehidă	Metanol/Formaldehidă
Glicerol	Propilenglicol
Glicină	Agenţi de radiocontrast
Imunoglobulină i.v. (maltoză)	Hipermagneziemia (>9,5 mEq/l)
Izopropanol /Acetonă.	Sorbitolul.

Diagnosticul complicaţiilor

Complicaţii respiratorii

- afectarea libertăţii căilor aeriene la pacientul cu afectarea stării de conştienţă;
- insuficienţa ventilatorie;
- dezvoltarea precoce a edemului pulmonar acut non-cardiogen (toxic);
- apariţia în evoluţie a sindromului de detresă respiratorie acută a adultului (SDRA);
- bronhospasm ca o consecinţă directă sau indicrectă a toxicului (vezi tabel 2).

Complicaţii cardiovasculare

- tahiaritmii care nu au consecinţe hemodinamice, dacă pacientul nu asociază o boală cardiacă preexistentă;
- torsada vârfului (intoxicaţii cu chinidină, sotalol, amiodaronă – care prelungesc intervalul QT);
- bradiaritmii sunt mai rare, de regulă fiind asociate unor probleme metabolice (hipoxie, acidoză);
- hipotensiunea arterială secundară scăderii tonusului vascular, efectului deprimant central (benzodiazepine) sau vasodilataţiei directe (calciu-blocante);
- hipertensiunea arterială ce poate duce uneori la hemoragii cerebrovasculare.

Complicaţii neurologice

- alterarea stării de conştienţă, ce poate merge de la somnolenţă moderată la agitaţie, halucinaţii, comă, deprimare medulară, cardiopulmonară şi exitus;
- convulsii secundare tulburărilor de perfuzie, metabolice sau prin efect direct al toxicului;
- tulburări de comportament – pacientul confuz, violent creează dificultăţi suplimentare în tratamentul acestor intoxicaţii.

Diagnosticul afecţiunilor preexistente

Etapa finală a examenului fizic al unui pacient cu intoxicaţie acută exogenă este evaluarea în vederea precizării existenţei unei patologii preexistente intoxicaţiei acute, care poate creşte riscul de complicaţii şi poate influenţa negativ prognosticul. Astfel, pacienţii care au un astm bronşic sau o boală pulmonară obstructivă cronică prezintă un risc crescut pentru complicaţii respiratorii. Pacienţii cu boli cardiovasculare preexistente vor avea risc să dezvolte aritmii severe. Nu în ultimul rând, vârstele extreme (copiii mici, bătrânii) vor fi mai susceptibili la efectele toxice ale substanţelor care au produs intoxicaţia acută şi vor avea un prognostic mai rezervat.

DE REŢINUT

Toxicologia de urgenţă asociază două noţiuni:

- explorarea unui domeniu vast de substanţe chimice;

- eficacitatea măsurilor de tratament pentru pacientul intoxicat.

Strategia analitică de adoptat este rezultatul unui raţionament bazat pe aspecte clinico-biologice ce cuprinde:

- evaluarea clinică (anamneză, semne clinice);
- evaluarea biologică (gazometrie, osmolaritate, ionogramă, etc.);
- cunoaşterea limitelor şi metodelor disponibile pe plan local.

Astfel, metodele spectrofotometrice şi imunologice sunt metode de depistare a toxicelor cu un câmp limitat de aplicabilitate, a căror interes este să ofere rapid o orientare asupra originii intoxicaţiei (pesticide, medicamente, droguri ilicite, etc.).

Metodele separative asociate celor de detecţie (spectrometrie UV, spectrometrie de masă) sunt mijloace indispensabile identificării moleculelor responsabile de intoxicaţia acută.

În final, analiza cantitativă a produsului toxic identificat poate face apel la o metodă imunologică (ex. paracetamol, digoxin, etc.) sau cromatografică (meprobamat, colchicină etc.).

Bibliografie

1. Bologa Cristina, Lionte Cătălina, Petriş O. - Disociaţie electromecanică secundară ingestiei autolitice de Propranolol, Revista de Terapeutică Farmacologie şi Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.1, pg.58-61, 2002.
2. Caruana DS, et al: Cocaine-packet ingestion: Diagnosis, management, and natural history. Ann Intern Med 100:73-74, 1984
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Foxfort R, Goldfrank L: Gastrotomy: A surgical aproach to iron overdose. Ann Emerg Med 14:1223-6, 1985
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Goodman&Gilaman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
7. Hoffi-nan RS. Smilkstein MR, Goldfrank LR: Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer: A new approach to a common problem. Am J Emerg Med 8:523-527, 1990.
8. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
9. Mogoş Ghe. - Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
10. Mokhlesi B. Leiken J. Murray P. Corbridge T.C. – Critical care review. Adult Toxicology in Critical Care. Part I: General Approach to the Intoxicated Patient, CHEST; 123: 577-592, 2003.
11. Moulsma M. - Strategies analytiques en toxicologie d'urgence, www.adiph.org/acophra/r220201-c.html
12. Nalbandian H, et al: Intestinal ischemia caused by cocaine ingestion: Report of two cases. Surg 97:374-6, 1985.
13. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, p.147-148, 2002.
14. Şorodoc L., Lionte Cătălina, Laba Victoriţa - Profilul clinico-epidemiologic al urgenţelor toxice din Iaşi, în perioada 1991-2000 şi tendinţe la începutul noului deceniu (2001-2003),

Simpozionul „125 de ani de învăţământ medical superior la Iaşi”, UMF Iaşi, 15-20 noiembrie 2004.
15. Vance M.V. – General management of the poisoned patient, in Emergency Medicine Plus, The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996.
16. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
17. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
18. *** American Academy of Clinical Toxicology; European association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists - Position Statement: Gastric Lavage, Clin Toxicol; 35(7): 711-719, 1997.

Capitolul 2. ALTERĂRILE STĂRII MENTALE ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE – COMA TOXICĂ EXOGENĂ

Laurenţiu Şorodoc, Mihai Frasin

Terminologie. Definiţii.

Alterarea statusului mintal este un termen larg utilizat în practica clinică, reflectând pe de o parte frecvenţa importantă a coafectării neuro-psihice în patologia generală, dar şi dificultăţile de a preciza cu acurateţe entităţile semiologice din sfera stării de conştienţă.

Integritatea structurală, dar mai ales funcţională a cortexului şi a formaţiunilor subcorticale condiţionează starea de conştienţă.

Confuziile şi suprapunerile semantice multiple, existente în terminologia disfuncţiilor neuro-psihice centrale sunt teme de permanentă actualitate în comunităţile academice şi profesionale medicale de diverse specialităţi. Există indiscutabil şi viziuni comune, validate deja de practică şi de timp, de exemplu scorul de evaluare Glasgow şi definirea stării vegetative.

Tendinţa de universalizare a limbajului diagnostic şi a abordării terapeutice în alterările statusului mental a primit un serios imbold prin implicarea bioeticii medicale şi a transplantologiei, interesate în identificarea cât mai unitară şi clară a unor stări clinico-mentale cu semnificaţie prognostică de ireversibilitate.

O primă distincţie, în mare măsură doar cu semnificaţie semantică trebuie precizată între noţiunile de ,,status mental" şi cea de ,,stare de conştienţă":

- Statusul mental este percepţia MEA (persoană observatoare: medic, etc) asupra stării de vigilenţă şi a funcţiilor cognitive ale unui individ observat.
- Starea de conştienţă este percepţia TA (persoană observată: pacient) asupra propriului eu şi a mediului înconjurător, demonstrată prin diverse tipuri de comunicare.

Cele două noţiuni au în fapt acelaşi conţinut, de aceea practica medicală le utilizează în relaţie de sinonimie.

Starea de conştienţă, sau statusul mental normal are două dimensiuni definitorii:

a) starea de veghe
b) vigilenţa

Veghea este o funcţie autonom-vegetativă a creierului dependentă de stimuli ascendenţi cu origine pontină, mezencefalică, hipotalamică (partea posterioară) şi talamică, ce activează starea de trezire – ochi deschişi (engl. arousal, wakefulness, alertness).

Vigilenţa este o funcţie corticală ce reflectă percepţia asupra propriului eu şi a mediului înconjurător, relaţonarea la timp şi la spaţiu, cu alte cuvinte, suma funcţiilor cognitive şi afective ale unui subiect – conţinutul gândirii (engl. content, awarness), capabil să interacţioneze voluntar cu mediul, de exemplu să răspundă adecvat la diferite tipuri de stimulare.

Între cele două dimensiuni ale statusului mental normal există relaţii de intercondiţionare doar parţială. Tributare unor structuri anatomice diferite (veghe-trunchi cerebral şi subcortex; vigilenţa-cortex) situate etajat, existenţa celor două funcţii reflectă starea de dependenţă a funcţionării cortexului de integritatea trunchiului cerebral. Astfel, fără substratul sistemului reticulat activator ascendent (SRAA) nu poate exista activitate corticală. Vigilenţa implică în mod necesar starea de trezire, în timp ce starea de veghe (trezire) poate fi prezentă fără vigilenţă.

Pacientului inconştient îi lipseşte starea de vigilenţă (total sau parţial). Coma se caracterizează prin abolirea atât a stării de veghe cât şi a vigilenţei (ochi închişi, pacient neresponsiv la stimuli („inconştienţă cu ochi închişi"). Starea vegetativă păstrează starea de veghe (ochi deschişi spontan, mobili, cicluri de somn) dar nu şi pe cea de vigilenţă (nu răspunde la comenzi verbale, nu vorbeşte, nu răspunde edecvat la stimuli dureoşi), creând unui observator neavizat falsa impresie de „pseudoconştienţă".

Starea comatoasă este doar una din formele cuprinse în spectrul larg al alterărilor statusului mental implicând tulburări ale funcţiilor cognitive. Modificările patologice prin diminuare sau augmentare a transmiterii impulsurilor nervoase prin structurile subcorticale sau intracorticale conduce la o gamă extinsă de stări confuzionale, ce recunosc la o extremitate stuporul şi coma, respectiv stările de agitaţie-delir şi convulsii la cealaltă extremitate.

Definirea situaţiilor de alterare a statusului mental reuneşte uneori criterii clinice, prognostice şi anatomice, pentru a încerca să surprindă cât mai exact caracteristicile lor specifice. Tendinţa actuală este de a se acorda prioritate metodelor descriptive, analitice ale componentelor statusului mental, în detrimentul utilizării unor termeni tradiţionali, dar care suferă în mare măsură prin imprecizie (somnolenţă, obnubilare, moarte neocorticală, sdr. apalic).

Principalii termeni utilizaţi în aprecierea statusului mental se pot grupa în 2 mari categorii:

A. Situaţii patologice ce implică modificări ale stării de veghe în principal:
   - ♦ Hipersomnia (somnolenţa).
   - ♦ Stuporul (letargia, obnubilarea).
   - ♦ Coma.
B. Situaţii patologice ce implică modificări ale stării de vigilenţă (conţinutul gândirii)
   - ♦ Modificări de vorbire, calcul mental.
   - ♦ Modificări emoţionale, de comportament, de personalitate.

   Ex: starea confuzională, halucinaţiile, delirul.

Somnolenţa – Hipersomnia: stare de somn prelungit şi în cursul zilei, dar din care pacientul poate fi trezit cu uşurinţă, răspunde coerent la întrebări, păstrând orientarea temporo-spaţială doar atât timp cât stimularea se exercită, apoi reintrând în starea de somn. Când starea de hipersomnie depăşeşte câteva zile-săptămâni, pot apărea tulburări de apreciere temporală. Se întâlneşte după privări îndelulgate de somn sau în unele condiţii patologice precum hipercapnia, insuficienţele hepatice acute (inclusiv toxice) sau renale. Examenul neurologic este de cele mai multe ori normal.

În terminologia curentă se mai folosesc încă, pentru a ilustra diferitele trepte de profunzime ale stărilor de alterare a statusului mental, noţiuni precum letargia, obnubilarea, stuporul, considerate în prezent stări precomatoase, fără criterii de delimitare clare, necesare pentru a defini o entitate clinică distinctă. În prezent, aceste alterări ale stării de vigilenţă şi veghe sunt incorporate în termenul de stupor.

Letargia: alterare uşoară a stării de veghe, ce poate fi menţinută chiar spontan sau la stimuli luminoşi repetaţi. La întreruperea stimulilor, pacientul recade progresiv în starea de somn.

Obnubilarea: alterare moderată a stării de veghe, cu lentoare de răspuns la stimuli tactili şi verbali; readoarme la întreruperea stimului.

Stupor: stare precomatoasă caracterizată prin lipsa stării de veghe (ochi închişi) dar responsivă la aplicarea unor stimuli dureroşi viguroşi, cu localizarea precsă a stimulului algic. La întreruperea stimulării reapare starea de inconştienţă. Termenul corespunde în general stadiului de comă vigilă din clasificarea Mollaret a comelor.

Coma: stare patologică severă de abolire a statusului mental (veghe şi vigilenţă) cu dispariţia sau reducerea la forme elementare – minime a reacţiilor la stimuli exteroceptivi (durere, etc), cu sau fără tulburări ale funcţiilor vegetative („unarousable unresponsiveness, eyes closed”).

În practică, luând în consideraţie doar răspunsul motor la durere, se utilizează termenii de:

a) Comă superficială: pacient inconştient dar cu răspunsuri motorii primitive şi dezorganizate la stimularea dreroasă.
b) Comă profundă: lipsa răspunsului motor la orice stimul dureros.

Evaluarea pacientului comatos

1. Stabilirea prezenţei stării comatoase şi diferenţierea de alte situaţii de alterare a statusului mental (diag. diferenţial).

2. Aprecierea profunzimii comei:

Clasificarea lui Mollaret şi Goulon în patru grade, bazată pe amploarea manifestărilor clinice:

Coma gradul I (vigilă) – pierderea incompletă a funcţiilor de relaţie, obţinându-se reacţie motorie sau verbală la stimuli nociceptivi, fără tulburări vegetative.
Coma gradul II (propriu-zisă)– pierderea completă a funcţiilor de relaţie, dar cu conservarea funcţiilor vegetative.
Coma gradul III (carrus) – abolirea funcţiilor de relaţie, însoţită de tulburări vegetative.
Coma gradul IV (depăşită) – abolirea functiilor de relaţie şi a celor vegetative,organismul fiind menţinut în viaţă exclusiv prin mijloace artificiale şi supravieţuirea încetând odată cu întreruperea mijloacelor de protezare.

Pentru stabilirea severităţii comei şi a prognosticului pacientului comatos se utilizează Scala de come Glasgow, propusă iniţial pentru comele traumatice, dar în ultimul timp utilizată şi pentru comele de altă etiologie.

Tabel 1. Scala de come Glasgow

SCALA GLASGOW		
FUNCŢIA NEUROLOGICĂ		
E = ***Deschiderea ochilor*** *(eye)*	• **Spontană** • **La ordin verbal** • **La stimuli dureroşi** • **Absenţa răspunsului**	***4*** ***3*** ***2*** ***1***
V = ***Răspunsul verbal***	• **Normal orientat** • **Conversaţie confuză, dezorientată** • **Cuvinte fără legătură (inapreciabil)** • **Sunete neinteligibile (de neînţeles)** • **Nu emite cuvinte**	***5*** ***4*** ***3*** ***2*** ***1***
M = **Răspunsul motor (la stimuli dureroşi)**	• **Răspunde la comandă verbală** • **Reacţie de apărare localizată la durere** • **Mişcări în masă (simplu răspuns de retracţie, de evitare =flexie)** • **Sinergii de flexie (DECORTICARE)** • **Sinergii de extensie (DECEREBRARE)** • **Nici un răspuns motor**	***6*** ***5*** ***4*** ***3*** ***2*** ***1***

Suma dă scorul comei: Scorul Glasgow = E + V + M

Scorul 8 sau mai mic = COMĂ

Scor Glasgow < 4 - prognostic nefavorabil

Scor Glasgow > 11 - prognostic bun

3. Precizarea diagnosticului etiologic:

a) Obţinerea datelor de anamneză. Se va încerca să se găsească rapid răspuns la următoarele întrebări adresate martorilor sau anturajului:

- care sunt circumstanţele în care s-a instalat coma? („ce s-a întâmplat ?„)
- cum a fost debutul (brutal sau insidios)?
- la ce oră a fost găsit pacientul în comă ?
- unde a fost găsit ?

- a existat o simptomatologie premergătoare instalării comei?
- au existat antecedente patologice? (ex.: diabet, HTA, etc)
- ce tratamente urma pacientul?
- au existat tentative autolitice în antecedente?
- consuma pacientul droguri?
- s-au găsit la domiciliul pacientului ambalaje sau recipiente de la toxice?

b) Efectuarea unui examen clinic rapid („time is brain„), complet şi repetat la intervale scurte de timp pentru a surprinde cât mai precoce eventualele modificări în evoluţia comei. Concomitent faceţi pregătirile necesare pentru efectuarea a unui examen computertomografic cerebral care s-ar putea dovedi necesar în condiţii de dubiu diagnostic. Recoltaţi probe biologice pentru examenele biochimice şi toxicologice.

c) Identificarea unor elemente specifice unei anumite etiologii a comei.

Stabilirea etiologiei este întotdeauna o problemă medicală dificilă, chiar şi atunci când diagnosticul este puternic suspicionat de informaţii anamnestice. Este posibil ca un diabetic cunoscut să fie intoxicat, sau un mare hipertensiv să dezvolte o tumoră cerebrală.

Tabel 2. Etiologia stărilor comatoase

Intoxicaţii acute	1. Intoxicaţie medicamentoasă 2. Intoxicaţie cu opiacee 3. Intoxicaţie cu produse casnice sau industriale (inclusiv gaze. Ex.: CO) 4. Intoxicaţie alcoolică
Cauze metabolice	5. Comele diabetice (cetoacidozică, hiperosmolară, hiperlactacidemică, hipoglicemică) 6. Coma uremică 7. Coma hepatică 8. Coma hipercapnică 9. Coma hipoxică: detresă respiratorie acută, debit cardiac scăzut, şoc, postresuscitare cardiorespiratorie.
Cauze neurologice	10. Neurovasculară: accidente vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice, hemoragii subarahnoidiene, malformaţii vasculare cerebrale. 11. Cerebrală: tumori cerebrale primitive sau metastatice, comiţialitate. 12. Infecţii cerebromeningeale: meningoencefalite, abcese cerebrale, neuropaludism. 13. Traumatică (edem cerebral masiv): traumatisme cranio-cerebrale, medulare, cranio-faciale
Cauze endocrinologice	14. Coma mixedematoasă 15. Coma tireotoxică 16. Coma addisoniană (insuficienţă corticosuprarenaliană Ccută) 17. Coma hipofizară (insuficienţă secretorie)
Cauze rare	18. Coma electrolitică 19. Hipotermie, hipertermie malignă. 20. Carenţe grave vitaminice: B_1,B_6,B_{12}, folaţi

Foarte pragmatic se pot disocia comele în 2 mari categorii:

- Come ,,structurale"(engl.:brainstem coma) - produse prin injurii sau compresiuni ale SRAA (herniere cingulară, centrală, uncală, tonsiară, sau accident vascular de trunchi cerebral)
- Come ,,metabolice/toxice" - produse prin injurii difuze, bilaterale ale cortexului şi trunchiului cerebral (în general mai grave). Unele date diagnostice pot orienta rapid către această grupă etiologică:
  1. De obicei debutează insidios şi pot fi precedate de delir.
  2. Tulburările respiratorii apar precoce
  3. Reflexele pupilare şi oculocefalice sunt de obicei păstrate în fazele iniţiale ale stării comatoase.
  4. Semnele de focalizare neurologică sunt de obicei absente (în fazele iniţiale)
  5. Tremorul, asterixis şi miocloniile multifocale sugerează comă metabolic/toxică.

Pentru localizarea disfuncţiei cerebrale cauzatoare a stării comatoase şi pentru diferenţierea comelor structurale (eventual cu rezolvare chirurgicală) de alte etiologii, trebuie avute în vedere următoarele 5 etape:

I. Aprecierea alterării statusului mental în relaţie cu semnele de focalizare:
   - Treaz şi alert (iniţial) cu semne de focalizare – patologie structurală
   - Stupor sau comă fără semne de focalizare – patologie metabolică, toxică sau infecţioasă.
   - Stupor sau comă cu semne de focalizare – de obicei patologie structurală
   - Stupor sau comă cu redoarea cefei – de obicei patologie infecţioasă sau herniere cerebelară.

II. Dimensiunile şi reactivitatea pupilelor (cel mai important semn clinic în diferenţierea comă structurală – comă toxic/metabolică):
   - Reflex pupilar simetric, deloc modificat sugerează cauză metabolică.
   - Reflex pupilar simetric, dar leneş nu oferă indicii etiologice.
   - Modificări pupilare în come toxice exogene:
     1. Pupile dilatate şi fixe: atropină, scopolamină, barbiturice LSD, dar şi în encefalopatiile anoxice.
     2. Pupile punctiforme nereactive: organofosforaţi
     3. Pupile mici, uneori punctiforme şi reactive: opioizi (posibilă confuzie cu stadiile iniţiale ale compresiunilor rostro-caudale de trunchi cerebral - punte). În caz de patologie toxică se constată răspuns la administrarea de narcan
   - Răspunsul pupilar anormal este indicator al leziunilor corticale (primul semn de herniere)
     1. Asimetric – herniere cerebrală, neuropatie de nerv II sa III
     2. Pupile punctiforme, reactive – leziune pontină
     3. Pupile largi nereactive – leziune tectală, moarte cerebrală
     4. Pupile intermediare nereactive – leziune mezencefalică

III. Mişcările oculare şi răspunsurile reflexe.
   - Răspuns oculomotor anormal (reflex oculo-cefalic, reflex vestibulo-ocular) – sugerează mai probabil leziune structurală.
   - Mişcări conjugate de lateralizare – leziuni structurale

IV. Examinarea motorie (paralizii, postură anormală):
   - Paralizie controlaterală a feţei şi braţului mai exprimată decât a membrului inferior – leziune corticală.

- ♦ Paralizie controlaterală egală a feţei braţului şi a membrului inferior – leziune subcorticală (până la limita punţii).
- ♦ Paralizie ipsilaterală a feţei şi controlaterală a braţului şi a membrului inferior – leziune pontină.
- ♦ Paralizie ipsilaterală a braţului şi a membrului inferior – leziune bulbară joasă.
- ♦ Postură în flexie a braţului – decorticare (leziune bilaterală deasupra trunchiului)
- ♦ Postură în extensie a braţului – decerebrare (leziune bilaterală a trunchiului)

V. Alterările respiratorii (nu pot diferenţia etiologic, dar pot ajuta la localizarea leziunilor cerebrale):

- ♦ Respiraţie Cheyne-Stokes- leziune deasupra trunchiului, comă metabolică, hipoxemie.
- ♦ Respiraţie central neurogenică (rapidă, profundă, susţinută) – leziune mezencefalică până în treimea medie pontină, pneumonie de aspiraţie, edem pulmonar.
- ♦ Respiraţie apneustică (inspir scurt şi pauză expiratorie de 2-3s)– leziune pontină (2/3 inferioare), de obicei infarct pontin prin ocluzia trunchiului bazilar, coma hipoglicemică, anoxică, meningită.
- ♦ Respiraţie ataxică (complet neregulată) – leziune bulbară (dorsomedială, cu afectarea centrului respirator), herniere tonsilară, leziuni expansive de fosă posterioară. Risc imediat de stop respirator !

Caracteristicile esenţiale ale principalelor tipuri de come

a) Coma traumatică poate fi suspectată în următoarele condiţii:

- instalarea stării comatoase în contextul unui traumatism cranio-cerebral
- prezenţa semnelor de "marcă traumatică" (escoriaţii la nivelul extremităţilor cefalice, echimoze în "ochelari", echimoze mastoidiene sau retroauriculare, hematoame sau plăgi epicraniene)
- prezenţa semnelor de focalizare neurologică (a sindromului de lateralizare):
  - ✓ pareză de facial tip central, hemiplegie
  - ✓ rigiditatea de decerebrare sau decorticare
  - ✓ devierea capului şi a globilor oculari în sens opus hemiplegiei
  - ✓ semnul Babinski unilateral
  - ✓ midriază unilaterală
- tulburări de termoreglare, tulburări hemodinamice.
- Examene paraclinice – esenţiale în stabilirea diagnosticului pozitiv şi diferenţial:
  - ✓ Rx de craniu—fracturi
  - ✓ CT –hemoragii edem, procese expansive
  - ✓ EEG –profunzimea comei, semne de focar
  - ✓ ex. LCR –inflamaţie , hemoragie
  - ✓ angiografie –hemoragie, procese expansive, tromboze

b) Coma vasculară determinată de o hemoragie cerebrală sau subarahnoidiană secundară hipertensiunii arteriale sau anevrismelor cerebrale este sugerată de:

- prezenţa antecedentelor personale patologice (HTA, hepatice, renale, DZ, ATS)
- debut brusc
- prezenţa semnelor de focalizare
- prezenţa sindromului meningean:
  - ✓ redoarea cefei
  - ✓ semnul Kernig
  - ✓ semnul Brudzinski

- tulburări respiratorii, tulburări de termoreglare, tulburări hemodinamice
- puncţia lombară este obligatorie

Criteriile pe baza cărora se poate suspecta o cauză neurologică sunt reprezentate de:

1) pacient cunoscut epileptic
2) prezenţa unor infecţii severe sau intervenţii chirurgicale în antecedentele imediate (mai ales la un tarat) –- suspiciune de meningoencefalită, abces cerebral
3) antecedentele hipertensive –- suspiciune de hemoragie sau infarct intracerebral
4) Semne clinice de sindrom meningean, semne de focalizare neurologică sau de hipertensiune intracraniană

c) Coma hipoglicemică va fi suspectată în următoarele condiţii:

- pacient cunoscut diabetic, etilic cronic, rezecaţ gastric sau care nu se alimentează
- suspiciune de tentativă autolitică prin ingestie de sulfamide antidiabetice sau injectare de insulină la o persoană nediabetică
- tonus simpatic crescut (tegument umed şi rece, greţuri, nelinişte, tremurături, palpitaţii)
- semne de suferinţă cerebrală:
    - convulsii, agitaţie, halucinaţii
    - semnul Babinski bilateral
    - midriază simetrică
    - hipertonie musculară, hiperreflexie
    - pierdere rapidă a conştienţei
- glicemie < 50 mg%

d) Coma diabetică cetoacidozică:

- pacient cunoscut diabetic
- semne de deshidratare (tegumente şi mucoase uscate, sete, pliu cutanat persistent)
- hipotonie musculară, hiporeflexie
- **poliurie,** polidipsie
- pseudoperitonită diabetică, greţuri, vărsături
- respiraţie acidotică Kussmaul
- halenă acetonică
- tahicardie hipotensiune
- Paraclinic:
    - ✓ hiperglicemie 400—1000 mg%
    - ✓ osmolaritate plasmatică > 310 mOsm/l (>360 în coma hiperosmolară)

e) Coma hepatică:

- pacient cu antecedente de boală hepatică
- modificări tegumentare şi mucoase (icter, steluţe vasculare, peteşii, eritem palmar, edeme, circulaţie colaterală periombilicală)
- **splenomegalie cu ascită**
- hipotensiune arterială
- respiraţie Küssmaul
- halenă de "ficat crud" (**foetor hepatic)**
- semne neurologice: hipertonie musculară tip extrapiramidal, flapping tremor, agitaţie
- Paraclinic: creşteri ale γ-GT, TGO, TGP, bilirubinei,γ-globulinelor si a amoniemiei, cu scăderea albuminelor serice şi a indicelui Quick.

f) Coma uremică:

- antecedente patologice renale şi factori precipitanţi ai uremiei
- greţuri, vărsături, diaree, sughiţ
- modificări tegumentare şi mucoase (culoare "café au lait"- uscat, brun-cenuşiu, fenomene hemoragice, edeme, leziuni cutanate)
- halenă de amoniac (**foetor uremic**)
- semne de deshidratare (la poliurici)
- semne de hiperhidratare (în oligoanurie)-pericol de edem cerebral sau pulmonar
- respiraţie tip Küssmaul
- semne neurologice: convulsii, mioclonii, hipertonie musculară, hiperreflectivitate.
- Paraclinic: creşterea marcată a kaliemiei, ureei şi creatininei serice

g) Coma mixedematoasă

- bolnav cunoscut cu mixedem, în prezenţa unor factori precipitanţi: întreruperea tratamentului, expunerea la frig, infecţii, traumatisme, intervenţii chirurgicale
- **reflexe întârziate sau abolite**
- hipotermie<30^{0}C
- **bradicardie, hTA,** bradipnee cu hipoventilaţie.
- constipaţie
- anemie (paloare)
- tegumente groase, reci, aspre, descuamate, edem ferm elastic fără godeu, păr uscat, rar, friabil, unghii friabile, macroglosie.
- convulsii – rar

h) Coma tireotoxică

- bolnav cunoscut cu hipertiroidie, în prezenţa factorilor precipitanţi: întreruperea bruscă a tratamentului, traumatisme, intervenţii chirurgicale, infecţii intercurente; stress
- exoftalmie
- tegumente calde, umede
- semne de deshidratare, greţuri, vărsături, diaree.
- tremurături fine
- semne cardiovasculare: tahicardie 140-200/min, tulburări ritm, hipertensiune cu diferenţială mare
- hipertermie până la 40^{0}C
- hipertonie musculară cu hiperreflexie, mioclonii, halucinaţii, agitaţie psihomotorie

i) Coma addisoniană (insuficienţă corticosuprarenaliană acută)

- **apariţie la persoanele sănătoase –- posttraumatic, postpartum, posttromboză, supradozaj de anticoagulante, sau la bolnavi cunoscţi cu boală Addison la care sunt prezenţi factori precipitanţi (întreruperea tratamentului, stres psihic, chirurgical, infecţios)**
- modificări tegumentare şi mucoase – coloraţie specifică brună, pete pigmentare bucale, pigmentarea pliurilor palmare, deshidratare masivă.
- hipotensiune arterială, tahicardie, zgomote cardiace slabe, oligurie
- hipotermie
- comă precedată de greţuri şi crize dureroase abdominale (pseudoapendicită)
- semne neurologice – convulsii (prin hipoglicemie), sindrom meningean, Babinski bilateral

***Coma toxică** (1)*

1. Particularităţile clinice ale comelor toxice

Date de anamneză sugestive:

1) tentative autolitice în antecedente
2) depistarea de ambalaje de medicamente la domiciliu
3) date ce suspicionează consumul de droguri de mare risc
4) expunere accidentală sau profesională la toxice nemedicamentoase

În funcţie de aspectul clinic al comei şi de toxicele incriminate se disting trei mari tipuri de come toxice:

A.Come liniştite

Toxice: barbiturice, benzodiazepine, antiepileptice, substanţe hipoglicemice, oxid de carbon, solvenţi organici, morfină, clonidină, alcool etilic, etc.

Semne clinice:

- tegumente şi mucoase:
  - hiperemia feţei, a conjunctivelor – coma alcoolică, coma barbiturică, coma oxicarbonică
  - "bromide" (leziuni buloase cutanate la nivelul punctelor de susţinere) – coma barbiturică, cu benzodiazepine, cu oxid de carbon
  - transpiraţii – coma oxicarbonică, coma hipoglicemică
- halenă:
  - de alcool – în coma alcoolică
  - de solvent – în coma prin solvenţi organici
- semne respiratorii:
  - bradipnee, apnee – coma barbiturică, cu benzodiazepine
  - respiraţie de tip Küssmaul – coma alcoolică
  - respiraţie tip Cheyne-Stokes – coma barbiturică, coma oxicarbonică
- semne cardiovasculare:
  - tahicardie – coma alcoolică, coma oxicarbonică
  - bradicardie – coma morfinică, cu clonidină
  - hipotensiune arterială – coma barbiturică, cu benzodiazepine, cu opiacee, coma alcoolică
- semne neurologice:
  - pupilele:
    - mioză – coma morfinică, coma barbiturică, coma alcoolică, clonidină
    - midriază – coma hipoglicemică
    - anizocorie – coma oxicarbonică
  - tulburări ale tonusului muscular:
    - hipotonie musculară – coma barbiturică, coma cu benzodiazepine, coma alcoolică, coma oxicarbonică
    - hipertonie musculară – coma hipoglicemică, coma oxicarbonică
  - tulburări de termoreglare
    - hipotermie – coma barbiturică, coma cu benzodiazepine, coma cu opiacee, coma alcoolică, coma oxicarbonică, coma hipoglicemică

B. Come agitate

Toxice: alcool etilic, alcool metilic, atropină, fenotiazine, salicilaţi, alcaloizi, etc.

Semne clinice:

- tegumente şi mucoase:

- hiperemia feţei – coma cu alcaloizi, coma alcoolică, coma cu salicilaţi, coma atropinică
- transpiraţii – coma cu salicilaţi
- tegumente uscate – coma atropinică

- halenă de alcool – coma alcoolică
- semne respiratorii:
  - bradipnee – coma alcoolică, coma cu fenotiazine
  - tahipnee – coma atropinică, coma cu salicilaţi, alcool metilic
  - respiraţie tip Küssmaul – coma cu alcool metilic
- semne cardiovasculare:
  - tahicardie – coma alcoolică, coma atropinică, coma cu fenotiazine, alcool metilic
  - hipotensiune arterială – alcool metilic
- semne neurologice:
  - pupilele:
    - mioză – coma cu fenotiazine, coma alcoolică
    - midriază – coma atropinică, coma cu alcool metilic, coma cu alcaloizi, salicilaţi
  - tulburări ale tonusului muscular:
    - hipertonie musculară – coma cu fenotiazine, salicilaţi, alcool metilic, atropină
  - tulburări de termoreglare:
    - hipotermie – coma cu fenotiazine, coma alcoolică
    - hipertermie – coma cu salicilaţi, coma atropinică

C. Come convulsivante

Toxice: cianuri, insecticide organoclorate, hidrazida acidului izonicotinic (HIN), antidepresive triciclice (ADT), cocaină, amfetamine.

Semne clinice:

- tegumente şi mucoase: cianoză – intoxicaţii cu cianuri
- halenă:
  - de "insecticid" – intoxicaţii cu insecticide organoclorate
  - de "migdale amare" – intoxicaţii cu cianuri
- semne respiratorii:
  - bradipnee, apnee – intoxicaţii cu cianuri
  - tahipnee – intoxicaţii cu cocaină
  - respiraţie tip Küssmaul – intoxicaţii cu HIN
- semne cardiovasculare:
  - tahicardie – intoxicaţii cu cocaină, amfetamine, HIN, ADT, insecticide organoclorate
  - hipotensiune – intoxicaţii cu ADT
  - hipertensiune – intoxicaţii cu cocaină, amfetamine
- semne neurologice:
  - pupilele: midriază – intoxicaţii cu HIN, cocaină, ADT, insecticide organoclorate
  - tulburări ale tonusului muscular:
    - hipertonie musculară – intoxicaţii cu HIN, cocaină, insecticide organoclorate
    - convulsii – intoxicaţii cu HIN, cocaină, insecticide, ADT
  - tulburări de termoreglare:
    - hipertermie – intoxicaţii cu cocaină, amfetamine, ADT, HIN

Evaluarea paraclinică a comelor

Pentru a putea preciza etiologia unei come este nevoie de efectuarea următoarelor investigaţii:

- *probe biologice*: glicemie, uree, creatinină, electroliţi, transaminaze, amoniemie, rezerva alcalină
- *calcularea găurii anionice şi a găurii osmolale*- importanţă deosebită în diagnosticul etiologic al unor stări comatoase (metabolice, toxice- salicilaţi, metanol, toluen, etilenglicol, etc.)
- *determinări şi dozări toxicologice*
- *dozări hormonale*: TSH, f T3, f T4
- fund de ochi
- puncţie lombară
- computertomografie cerebrală

Complicaţiile stării comatoase

1) Pulmonare: pneumonie de decubit, bronhopneumonie, sindrom Mendelson, abces pulmonar.
2) Urinare: infecţii urinare de sondă, pielonefrite acute.
3) Trombotice: flebite de cateter, tromboflebite, embolie pulmonară.
4) De imobilizare: escare.

Bibliografie

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G. – Ellenhorn's Medical Toxicology 1997, 2-nd edition Williams & Wilkins: Baltimore
3. Erickson T.B. – Dealing with the unknown overdose, Emergency Medicine june 1996, 74-89
4. Ferri F.F. – Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 5-th ed. 2001 W.B. Saunders Company: toronto
5. Goldfrank L.R., Flomenbau N.E. – Sedative-hypnotic agents. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 5-th ed. Prentice Hall, 1994: 787-804
6. Hoffman R.S., Goldfrank L.R. – The poisoned patientwith altered consciousness. Controversies in the use of a „coma cocktail", JAMA. 1995, 274: 562-569
7. Hojer J., Baehrendtz S., Matell G. et al. – Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study, BMJ.1990, 301: 1308-11
8. Howell J.M. – Emergency Medicine. W.B. Saunders Co 1998: 1494-98
9. Kent Olson R., Brett Roth – Update on managementof the patient with poisoning or drug overdose, American College of Chest Physicians, lesson 9, vol.12
10. Malik K., Hess D. – Evaluating the comatose patient: Rapid neurologic assessment is key to appropriate management, Postgraduate Medicine 2002 feb., vol.111, no.2
11. Mogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, intoxicaţii nemedicamentoase, vol.1, Editura Medicală, Bucureşti 1990, pp. 385-394
12. Tan Shook Fong, Chan Cheng Leng, Lee How Sung - Clinical Practice Guidelines: Management of drug overdose and poisoning, Ministry of Health, Singapore 2000
13. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Editura Medicală Almatea, Bucureşti 1999, pp. 33-38
14. #1997 Annual report of the American Association of Poison Control Centres. Toxic exposure surveillance system. American Journal of Emergency Medicine, 1998, 16: 443-97.

Capitolul 3. EDEMUL PULMONAR ACUT TOXIC

Laurenţiu Şorodoc, Victoriţa Simionescu

Definiţie

Edemul pulmonar acut reprezintă un sindrom de o gravitate mare rezultat al acumulării excesive a lichidului interstiţial şi pătrunderii sale în alveole.

Rapel fiziopatologic

La nivelul capilarului pulmonar schimburile de apă şi substanţe solubile spre interstiţiu sunt reglate sub acţiunea a patru factori principali:

- presiunea hidrostatică
- presiunea coloidosmotică
- permeabilitatea endotelio-capilară
- drenajul limfatic.

Creşterea presiunii hidrostatice reprezintă mecanismul principal în edemul pulmonar acut (EPA) hemodinamic, ceilalţi factori fiind implicaţi în declanşarea EPA nonhemodinamic.

Agresiunea substanţelor toxice asupra aparatului respirator determină adeseori manifestări care domină tabloul clinic al intoxicaţiei.

Edemul pulmonar acut întâlnit în intoxicaţiile acute poate fi:

- hemodinamic
- lezional
- mixt
- prin mecanisme incomplet elucidate.

Tabel 1. Clasificarea etiopatogenică a EPA toxic

Tip de edem pulmonar	Mecanism fiziopatologic, caracteristici	Etiologie
Hemodinamic	Acumularea excesivă a lichidului interstiţial şi pătrunderea sa în alveole secundar unei **presiuni capilare pulmonare excesive** Caracterizat prin: - debut progresiv - creşterea presiunii în atriul stâng - creşterea presiunii din artera pulmonară şi capilarul pulmonar - păstrarea intactă a celulelor alveolare şi a membranei bazale a acestora - conţinut proteic scăzut al lichidului de edem - absenţa de fibrină	▪ Umplere volemică în excces în cursul terapiei ▪ Asocierea: - anuriei - insuficienţei cardiace stângi - bolii mitrale - hipervolemiei cronice - terapiei cu corticosteroizi, fenilbutazonă, sodiu **substanţe toxice incriminate** : - meprobamat - barbiturice - etilenglicol
Lezional	**Lezarea celulelor alveolare,** care sunt desprinse de pe membrana bazală şi necrozate Caracterizat prin: - debut progresiv - presiunea în atriul stâng sub 12 mmHg - presiune normală în capilarul pulmonar - alterarea constantă a celulelor alveolare - conţinut proteic crescut al lichidului de edem - prezenţa fibrinei în lichidul de edem	**substanţe toxice incriminate** : - oxiclorura de carbon - fosgen - clor, brom - amoniac - litiu, cadmiu - dioxid de sulf - dioxid de azot - alfa-naftiltiouree - paraquat
Mixt	Are loc atât **lezarea pereţilor alveolari** cît şi **creşterea presiunii în capilarul pulmonar**	**substanţe toxice incriminate** : - tetracorura de carbon - solvenţi organici cloraţi - oxid de carbon
Mecanisme incomplet elucidate	-producţie exagerată de mucus (hipersecreţie colinergică în cazul organofosforicelor) şi descuamarea epiteliului bronşic cu obstrucţie a bronhiilor şi bronhiolelor cu atelectazie secundară -acţiune la nivelul sistemului nervos (salicilaţi, agenţi hipoglicemianţi)	**substanţe toxice incriminate** : - organofasforice - salicilaţi - agenţi hipoglicemianţi

Diagnostic clinic

Există 2 tablouri clinice foarte diferite:

1. ***<u>Sindrom de hipoxemie progresivã:</u>***
   - polipnee
   - cianozã
   - agitaţie psiho-motorie

NU Existã:
   - raluri (sau discrete şi difuze = edem predominant interstiţial)
   - expectoraţie

* Gazometria: Hipoxemie incomplet corectabilã prin O2 pur (lezarea membranei alveolo-capilare)

2. ***<u>Instalare explozivã:</u>***
   - expectoraţie spumoasã, gãlbuie, foarte abundentã, în valuri continue. Analiza chimicã = **bogãţie în proteine şi fibrinogen**
   - hipoxemie extremã
   - PaO_2 sub 30 mm Hg
   - radiologic = plãmâni opaci (în EPA cardiogen, opacitãţile sunt rutunjite cu margini imprecise)

<u>*Uneori expectoraţia este hemoragicã</u>

Diagnostic paraclinic

- **ECG** este un element diagnostic important în stabilirea prezenţei unei suferinţe cardiace anterioare sau a afectării cardiace toxice:
  - tulburări de ritm sau de conducere
  - modificări ischemo-lezionale
  - semne de insuficientă a VS
- **Radiografia toracicã** –poate evidenţia unul din următoarele aspecte:
  - opacităţi bilaterale, mai rar unilaterale, localizate la nivelul vârfurilor şi hilurilor – în intoxicaţia cu oxid de carbon
  - opacităţi cu aspect de fulgi de zăpadă , confluente, localizate la nivelul vârfurilor, hilurilor, cât şi la baza plămânilor bilateral – în intoxicaţia cu insecticide organo-fosforice
- **Gazometria sanguină**
- **Presiunea în atriul stâng şi capilarul pulmonar**
- **Examene toxicologice** pentru punerea în evidenţă a toxicului ce a determinat apariţia edemului pulmonar acut:
  - colinesteraza serică – în intoxicaţia acută cu insecticide organo-fosforice
  - carboxihemoglobina – în intoxicaţia acută cu oxid de carbon
  - concentraţia sanguina a barbituricelor – în intoxicaţia acută cu barbiturice

Tratament

- **Scoaterea pacientului din mediul toxic**
- **Repaus fizic** sub supraveghere medicală continuă (evitarea mersului şi a ortostatismului cel puţin 48 de ore). Poziţia şezândă poate ameliora dispneea în absenţa stării de şoc
- Administrarea **antidotului**
- **Oxigenoterapia** pe sondă sau mască, 4-6 litri/min, utilă în orice formă de EPA, se administrează până la dispariţia hipoxemiei şi câteva zile după dispariţia tabloului clinic

- **Decontaminarea gastro-intestinală** prin lavaj gastric - în primele 1-2 ore de la ingestia substanţei toxice (se va evita provocarea de vărsături, care poate determina aspiraţia toxicului în căile respiratorii).
- **Flebotomie sau flebopuncţie** – minim 500 ml. Sunt contraindicate în intoxicaţiile cu organofosforice sau cele însoţite de şoc
- **Corticoterapia** – are acţiune antiinflamatorie prin supresia migrării leucocitelor polimorfonucleare şi reduce hiperpermeabilitatea capilară. Iniţial hemisuccinat hidrocortizon 100-200 mg iv , urmat de perfuzie intravenoasă cu
  200-300 mg în ser glucozat 5% 250 ml, timp de 3-4 ore, în ritm de 16 picături/minut. În formele severe de evoluţie doza pe 24 de ore poate ajunge la 2 g/24h
- **Antibioterapia** – pentru prevenţia şi tratarea bronhopneumoniei
- **Respiraţia artificială** – iniţial respiraţie gură la gură ulterior în spital ventilaţie mecanică asistată cu menţinerea SaO2 peste 90%
- Administarea de **aerosoli** – pentru combaterea bronhospasmului şi a inflamaţiei
- Combaterea agitaţiei extreme prin administrarea de **Diazepam** 2-5 mg
- Administrarea de **diuretice** va fi făcută cu prudenţă, datorită riscului de instalare a şocului toxic. Doza iniţială este de 40 mg i.v. cu repetare în caz de persistenţă a ralurilor în doză de 20 mg i.v. la 4-8 ore apoi trecere la terapia orală.
- Administrarea de **tonicardiace** – în caz de EPA hemodinamic sau mixt

DE REŢINUT

1. Scoaterea rapidă din mediul toxic în cazul căii de pătrundere respiratorii
2. EPA din intoxicaţia cu organofosforate nu cedează decât la administrarea de antidot.
3. Administrarea morfinei este contraindicată în EPA toxic.
4. Administrarea judicioasă a diureticelor, deoarece pot precipita instalarea şocului toxic.
5. Oxigenoterapia hiperbară în EPA toxic din intoxicaţia cu oxid de carbon este containdicată deoarece nu se poate asigura în caz de necesitate ventilaţia mecanică a bolnavului.
6. Provocarea vărsăturilor este containdicată datorită posibilităţii de producere a aspiraţiei toxicului în căile respiratorii.

Bibliografie

1. Cooper JA Jr, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Dis Mon.;33(2):61-120, 1987.
2. Ketai LH, Godwin JD. A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. J Thorac Imaging.;13(3):147-71, 1998.
3. Lee-Chiong T Jr, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med.;25(1):95-104, 2004.
4. Lionte Cătălina, Şorodoc L., Laba Victoriţa - Acute pulmonary edema and insulin-induced hypoglycemia in a non-diabetic subject, Timisoara Medical Journal, vol.54, nr.4, pg.358-361, 2004.
5. Mogoş Gh, Sitcai N Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament. Vol. 1, Bucureşti : Ed. Medicală, p 321-328, 1988.
6. Reed CR, Glauser FL Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. Chest.;100(4):1120-4, 1991.
7. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 4; 342(18): 1334-49, 2000.

Capitolul 4. ŞOCUL ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE EXOGENE

Laurenţiu Şorodoc, Victoriţa Simionescu

Definiţie

Şocul este definit ca o stare în care reducerea marcată a aportului de oxigen şi substanţe nutritive către ţesuturi conduce la injurii celulare reversibile sau ireversibile.

În termeni filozofici poate fi descris ca o tranziţie între viaţă şi moarte întrucât indiferent de etiologie studiile arată că rata mortalităţii depăşeşte 20%.

Istoric

Şocul a fost mult timp o condiţie misterioasă, cauzele, efectul şi tratamentul său stârnind controverse încă de la descrierea sa în 1743 de către Le Dran. Iniţial a fost asociat în întregime traumatismelor, până în timpul Primului Război Mondial fiind numit şoc traumatic, fără o corelaţie cu pierderile sanguine considerate o entitate separată. Importanţa administrării fluidelor în şoc a fost apreciată în 1898 în timpul Războiului Americano-Spaniol când administrarea soluţiilor saline a salvat vieţi.

Clasificare

O clasificare bazată pe etiologie încadrează patru tipuri de şoc: hipovolemic, cardiogen, obstructiv extracardiac şi distributiv.

- ***ŞOCUL HIPOVOLEMIC*** (prin scăderea presarcinii şi descreşterea consecutivă a volumului şi presiunii telediastolice din ventriculul drept şi stâng).
  - Hemoragii
  - Pierderi de fluide prin vărsături, diaree, arsuri sau deshidratare

- ***ŞOCUL CARDIOGEN*** (consecinţa scăderii severe a performanţei cardiace sistolice):
  Miopatic

- Infarct miocardic acut
- Cardiomiopatie dilatativă
- Depresie miocardică în şocul septic

Mecanic
- Insuficienţa mitrală
- Defect septal ventricular
- Anevrism ventricular
- Stenoză aortică, stenoza subaortică hipertrofică

Aritmic

– ***ŞOCUL OBSTRUCTIV EXTRACARDIAC*** (reducerea umplerii ventriculare în diastolă)
- Tamponada pericardică
- Pericardita constrictivă
- Tromboembolismul pulmonar
- Hipertensiunea pulmonară severă
- Coarctaţia de aortă

– ***ŞOCUL DISTRIBUTIV***
- Şocul septic
- Substanţe toxice
- Anafilaxie
- Şocul neurogenic
- Şocul endocrinologic

La tipurile clasice de şoc descrise se adaugă ***ŞOCUL EXOTOXIC*** (consecinţa agresiunilor chimice), cu verigi patogene comune celorlalte şocuri dar cu evidente particularităţi etiopatogenice.

Rapel fiziopatologic

Etiopatogenia şocului exotoxic

În determinismul şocului exotoxic intervin o serie de factori dintre care trebuie citaţi cei mai importanţi**:**

HIPOVOLEMIA
- absolută (consecinţa diareei, vărsăturilor, hemoragiilor digestive, transpiraţiilor profuze): ciuperci, arsenic, substanţe caustice
- relativă (scăderea volumului circulant efectiv ca urmare a blocării unei mari cantităţi de sânge în venele mari): sedative, barbiturice

VASOPLEGIA
- mecanisme de producere ale paraliziei vasculare: deprimarea centrilor vasomotori din trunchiul cerebral, blocarea receptorilor alfa-adrenergici de la nivelul arteriolelor, blocarea influxului nervos la nivelul ganglionilor simpatici, depleţia de catecolamine şi eliberarea de acetilcolină
- substanţe toxice incriminate: oxidul de carbon, meprobamat, benzodiazepine, cianuri, hidrogen sulfurat, alcooli, ganglioplegice, nitriţi

DIMINUAREA ACTIVITĂŢII DE POMPĂ A INIMII
- tulburări de ritm şi de conducere: glicozizi digitalici, droguri antiaritmice, antidepresive triciclice, fenotiazine, barbiturice, substanţe organo-fosforate
- distrofie miocardică primară: în intoxicaţiile cu substanţe cardiotoxice – organofosforice, amitriptilină
- distrofie miocardică secundară

Fiziopatologie

La nivel subcelular şocul afectează în primul rând mitocondria. Peste 95% din energia chimică aerobă este genererată mitocondrial prin transformarea substratelor energetice (grăsimi, carbohidraţi, cetone) în dioxid de carbon şi apă. În realizarea acestui proces mitocondria consumă cea mai mare parte a oxigenului utilizat de organism, ca urmare, va fi prima afectată în condiţii de perfuzie tisulară inadecvată convertind combustibilul în lactat, care se acumulează şi difuzează în sânge. Indiferent de etiologie concentraţia crescută de lactat în sânge serveşte ca un marker santinelă a perfuziei tisulare inadecvate.

Şocul iniţiază o serie de modificări capabile să prezerve fluxul sanguin spre organele vitale. Are loc iniţial o reducere a tensiunii parietale a marilor artere intratoracice cu activarea consecutivă a baroreceptorilor care activează reflexele adrenergice. Componenta neurală include fibre simpatice din ganglionul stelat care stimulează cordul şi fibre din ganglionii regionali care cauzează vasoconstricţie periferică. Excepţia include şocul septic şi unele intoxicaţii medicamentoase care blochează aceste reflexe simpatice. Secreţia hormonilor de stress de către axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian conduce la glicogenoliză şi lipoliză cu creşterea substratului pentru ciclul acizilor tricarboxilici şi depăşirea capacităţilor oxidative ale mitocondriilor cu acumularea acidului lactic.

Iniţierea mecanismelor inflamatorii constituie un eveniment important în şoc. Şocul activează neutrofilele şi eliberarea moleculelor de adeziune care facilitează aderarea la endoteliul vascular. Ulterior neutrofilele eliberează factori toxici şi obstruează capilarele cauzând microischemii. La nivelul anumitor structuri (macrofage, celule epiteliale şi endoteliale, celule musculare) se activează transcripţia ARNm care codează citokine precum TNF-α, -β şi interleukine (IL-1, IL-6). Citokinele se leagă la suprafaţa receptorilor având drept consecinţă schimbări care conduc la activarea factorului nuclear kappa B ce iniţiază transcripţia ARNm necesar pentru sinteza citokinelor inflamatorii şi determină producerea nitric-oxid-sintetazei cu eliberarea unor cantităţi mari de oxid nitric. Oxidul nitric cauzează relaxarea musculaturii netede vasculare asigurând o balanţă pentru factorii vasoconstrictori în menţinerea fluxului sanguin adecvat. Când este însă produs excedentar, se realizează o vasodilataţie patologică şi o conversie a acestuia la peroxinitrit, un radical liber cu reactivitate înaltă ce alterează membranele celulare şi contribuie la insuficienţa de organ în timpul şocului.

Stadii evolutive în şoc

Stadiul I – şoc compensat

- tahicardie sinusală
- vasoconstricţie reflexă în teritoriile cutanat, splanhnic, renal
- creşterea frecvenţei şi forţei de contracţie cardiacă
- redistribuţia fluxului sanguin spre organele vitale – creier, cord
- modificări metabolice – mobilizarea rezervelor energetice

Stadiul II – şoc decompensat

- pierderea vasoconstricţiei compensatorii cu exacerbarea hipotensiunii
- activitate simpatică excesivă
- scăderea perfuziei cerebrale, renale, miocardice şi la nivelul spanhnic
- tulburări metabolice şi hematologice – acidoză metabolică, hipoglicemie, agregare plachetară crescută, creşterea vâscozităţii sanguine

Stadiul III – şoc ireversibil

- scăderea critică a perfuziei în organe şi ţesuturi
- insuficienţă cardiacă, renală şi pulmonară
- coagulare vasculară diseminată

- suferinţă celulară progresivă:
  - metabolism anaerob
  - acidoză
  - depleţie de substanţe macroergice
  - alterarea mecanismelor active de transport ionic transmembranar
  - alterări morfologice celulare: umflare mitocondrială, ruptură lizozomală, distrugerea celorlalte structuri celulare
  - creşterea eliberării mediatorilor inflamaţiei: citokine, PAF, leucotriene, tromboxan A2, complement
- moarte celulară

Criterii de diagnostic ale şocului

- Hipotensiune arterială – TA sistolică <90 mmHg (100 mmHg în cazul pacienţilor hipertensivi sau vârstă peste 60 de ani)
- Tahicardie
- Rata respiratorie >22 respiraţii/min sau PaCO2<32 mmHg
- Rata respiratorie/TA sistolica (normal <0.8)
- Oligurie – debit urinar < 0.5ml/kg/ora (excelent indicator al perfuziei de organ; obţinut prin inserarea unei sonde Foley în vezica urinară; măsurarea necesită minim 30 minute)
- Concentraţia lactatului >4 mM
- Alterarea senzoriului (agitaţie, anxietate, apatie, somnolenţă, comă)
- Extremităţi reci, marmorate

Algoritm de diagnostic

Pacienţii se prezintă în Serviciile de Urgenţă în stare de şoc adesea fără o etiologie evidentă şi fără a putea furniza informaţii legate de condiţia prezentă. Recunoaşterea rapidă a stării de şoc reprezintă o prioritate. Odată îndeplinite criteriile de şoc prezentate anterior se iniţiază un algoritm pentru precizarea etiologiei. Este necesar în paralel cu aprofundarea cauzelor şocului şi iniţierea măsurilor terapeutice adecvate.

Jeffrey Kline propune o secvenţă de întrebări şi decizii care să permită o organizare logică în stabilirea etiologiei unei stări de şoc (fig. 1).

Examenul fizic

- Pacientul complet dezbrăcat
- Inspecţia generală include cercetarea:
  - prezenţei markerilor traumatici
  - mirosului de etanol sau alte toxice
  - semnelor de infecţie, rash cutanat sau edeme
  - existenţa unor catetere (chimioterapie)
- Identificarea prezenţei unor indicii de diagnostic:
  - Jugulare turgescente – insuficienţa cardiacă, TEP, tamponadă cardiacă
  - Zgomote cardiace asurzite – tamponadă cardiacă
  - Suflu sistolic aspru, intens – ruptură de muşchi papilar sau sept interventricular
  - Suflu nou apărut asociat cu febră – endocardită
  - Raluri pulmonare bilaterale asociate cu temperatură rectală normală – insuficienţă ventriculară stângă
  - Wheezing – anafilaxie, insuficienţa cardiacă, TEP
  - Dureri, sensibilitate abdominală – inflamaţii peritoneale sau traumatisme
- Examenul neurologic: notează conţinutul şi fluenţa vorbirii, reflexe pupilare, mişcările ochilor, simetria şi forţa mişcărilor extremităţilor

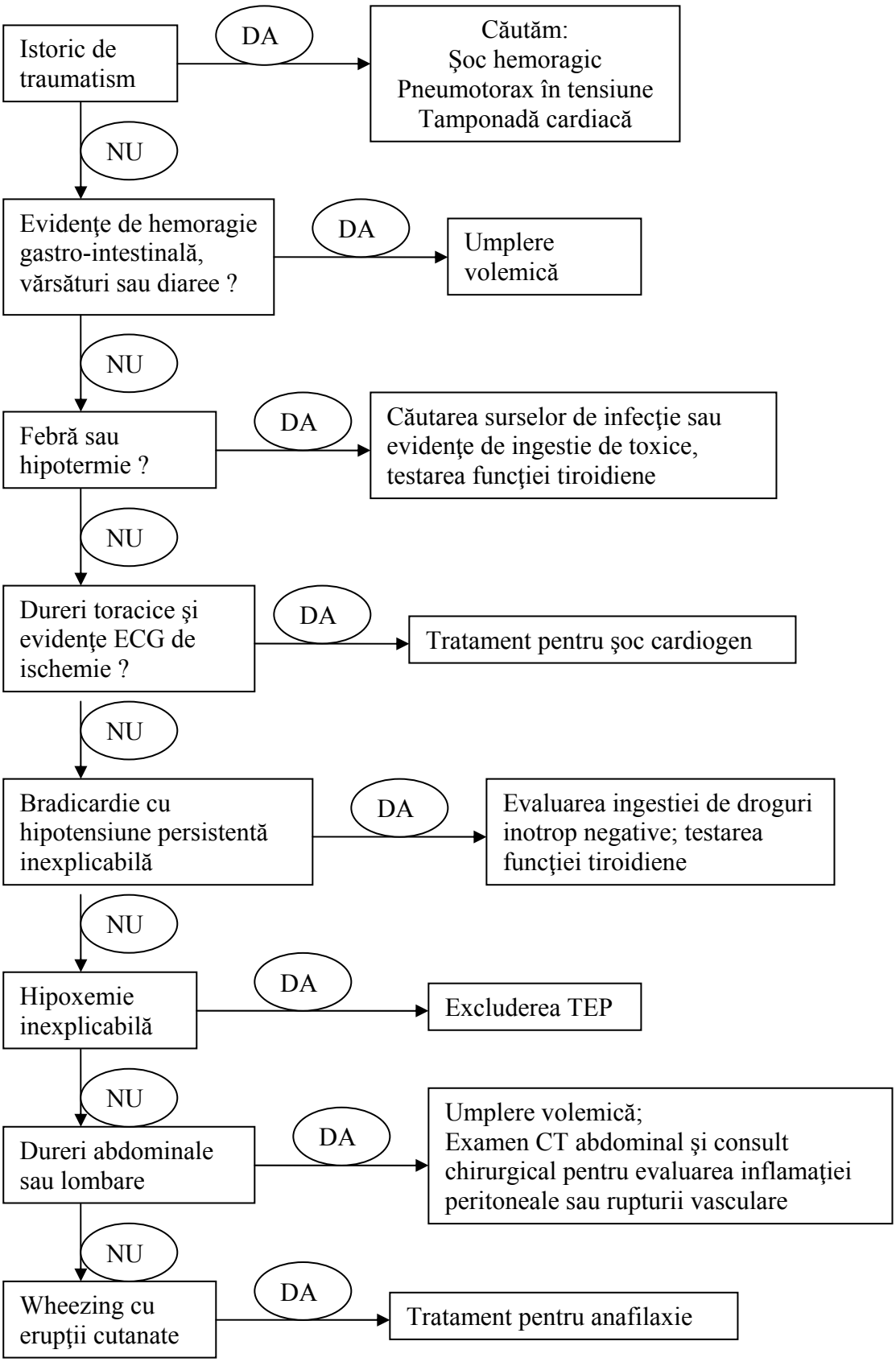


Fig. 1. Algoritm de diagnostic în şoc (*modif. după Jeffrey A. Kline, 2002*)

Diagnostic paraclinic

- EKG: identifică ischemia miocardică, aritmiile
- Radiografie toracică: atestă prezenţa traumatismelor toracice, TEP, proceselor infecţioase pulmonare, semnelor de insuficienţă cardiacă
- Probe biologie:
    - Glicemie
    - Hemoleucogramă
    - Electroliţi
    - Rezerva alcalină
    - Timpi de sângerare şi coagulare
    - Grup sanguin, Rh
    - Uree, creatinină
    - Concentraţia arterială a gazelor
    - Concentraţia de lactat
    - Examene de urină
    - Alcoolemie
    - Teste toxicologice
- Cateterizarea inimii drepte cu un cateter Swan-Ganz
- Ecografia abdominală şi ecocardiografia: prezenţa hemoperitoneului şi tamponadei pericardice

Tratament

1. Elemente de monitorizare în timpul terapiei:

- electrocardiogramă
- puls-oximetrie
- tensiunea arterială
- debitul urinar
- presiune venoasă centrală
- indice clearance lactat – necesită măsurarea nivelului de lactat de minim 2 ori.

Dacă la o oră concentraţia nu a scăzut cu 50% sunt necesare măsuri adiţionale.

Tabel. 1. Tratamentul şocului

Principii de tratament în toate formele de şoc
- Poziţia: decubit dorsal cu picioarele ridicate (excepţie: insuficienţa cardiacă evidentă şi hemoragii în regiunea capului, plămânilor, tractusului gastro-intestinal superior când trebuie ridicată jumătatea superioară a corpului) - Asigurarea respiraţiei – intubaţie, respiraţie artificială; aport de O_2 4-6 l/min. - Realizarea a 2-3 căi venoase de acces, eventual cateter venos central - În hipovolemie administrare abundentă de lichide, sub controlul PVC (NU în şocul cardiogen) - Corectarea tulburărilor electrolitice şi acidozei metabolice - Combaterea durerii, sedare în caz de agitaţie (Diazepam 2-10 mg i.v.) - În hipotermie: pături calde

2. Asigurarea ventilaţiei

Intubaţia rapidă este preferată datorită multiplelor avantaje:

- previne aspiraţia
- creşte oxigenarea
- tratează insuficienţa respiratorie acută

- protejează pacienţii trimişi în alte servicii pentru teste
- reduce munca musculaturii respiratorii (utilizarea musculaturii accesorii creşte consumul de oxigen şi descreşte fluxul sanguin cerebral)
- dacă pacientul prezintă bronhospasm sau descreşterea complianţei pulmonare este necesară o presiune negativă intratoracică şi mai mare pentru umplerea pulmonară

Şocul întâlnit în intoxicaţiile acute este rezultatul descreşterii volumului intravascular, rezistenţei vasculare sistemice, contractilităţii miocardice sau unei combinaţii dintre aceşti factori. Există însă şi forme de şoc cu rezistenţă vasculară sistemică crescută (tabelul 2).

Tabelul 2. Modificări hemodinamice în şoc

Tip de şoc	Presiunea de ocluzie a arterei pulmonare	Debit cardiac	Rezistenţa vasculară sistemică
Exotoxic	↓	↓↓	↓↓
Distributiv	↓↓	↑↑	↓↓
Cardiogenic	↑↑	↓↓	↑↑
Hipovolemic	↓↓	↓↓	↑↑
Obstructiv	↑↑	↓↓	↑

3. Corecţia hipovolemiei. Atenţie! medicaţia cardiotoxică reduce adesea capacitatea cordului de a face faţă unui volum de încărcare crescut conducând la insuficienţă cardiacă congestivă iatrogenă.

Pentru terapia de umplere volemică avem la dispoziţie soluţii cristaloide sau coloide (tabelul 3). ***Soluţiile cristaloide isoosmolale*** sunt extensiv utilizate datorită unei largi accesibilităţi şi a faptului că realizează o bună prezervare a funcţiei renale. Soluţiile hiperosmolale produc o expansiune volemică mai mare dar au ca dezavantaj hipernatremia secundară, concentraţii ale sodiului plasmatic peste 170 mEq/l având risc letal prin deshidratare cerebrală. *Coloidele* asigură o expansiune volemică rapidă şi mai de durată. Reacţiile alergice şi coagulopatiile sunt principalele efecte adverse ale acestor soluţii. Se vor administra 10-20 ml/Kg cristaloide sau 5 ml/Kg coloide sub controlul parametrilor menţionaţi anterior (în special PVC 10-15 mmH2O).

Tabel 3. Soluţii pentru echilibrarea volemică

SOLUŢII CRISTALOIDE	**Isoosmolale**	**Ringer lactat**
		Glucoză 5 %
		NaCl 0.9 %
	Hipoosmolale	**NaCl 0.45 %**
	Hiperosmolale	**NaCl 3 %**
		Glucoză 10%
		Glucoză 20%
SOLUŢII COLOIDE		**Dextran 60 4.5% sau 6%**
		Hidroxietilamidon 450 6%
		Hidroxietilamidon 200 10%
		Gelatină 3 %
		Albumină 6 %

Dacă şocul persistă este indicat un **agent vasopresor**, preferându-se Dopamina.

În cazul şocurilor neresponsive la umplere volemică şi terapia cu doze moderate de agenţi vasopresori este indicată monitorizarea unui tratament mai agresiv cu **cateter central Swan-Ganz**.

Primul parametru urmărit este presiunea de ocluzie a arterei pulmonare (indicator de asigurare a unei presarcini adecvate). Când POAP<18 mmHg (normal 15-18 mmHg) umplerea volemică este indicată. După obţinerea unei presarcini adecvate este necesară selecţia unui vasopresor şi a unui agent inotrop pozitiv. Când DC este normal sau crescut şi RVS este scăzută (şoc distributiv) este preferat un vasopresor cu efecte alfa-adenergice (dobutamina şi isoproterenolul descresc RVS). În şocul toxic caracterizat de scăderea DC şi creşterea RVS (şoc cardiogenic-like) sau scăderea RVS (şoc exotoxic tipic) este indicată utilizarea unui **agent inotrop pozitiv (**tabel 4).

Tabel 4. Agenţi inotrop-pozitivi utilizaţi în terapia şocului

Agent inotrop pozitiv		Doză iniţială	Doză de întreţinere
Amrinonă		0.75-2 mg/kg lent i.v.	5-15 μg/kg/min
Calciu		1-3 g lent i.v.	
Glucagon		5-10 mg lent i.v.	5-15 mg/oră
GIK	**Glucoză**	1g/kg	
	Insulină regular	1.5 u/kg	0.5-1 u/kg
	Clorură de potasiu	10 mEq	
Isoproterenol		2-20 μg/min	

4. Calciu intravenos

Calciu intracelular joacă un rol important în cuplarea excitaţiei cu contracţia atât la nivelul musculaturii netede vasculare cât şi a cordului. Scăderea concentraţiei de calciu citoplasmatic poate astfel afecta contracţia. Intoxicaţiile cu fluor, blocante ale canalelor de calciu, betablocante impietează influxul de calciu şi eliberarea calciului intracelular. Terapia cu calciu a demonstrat beneficii în aceste tipuri de intoxicaţii fiind însă contraindicată în intoxicaţia digitalică. Clorura de calciu este preferată gluconatului de calciu datorită concentraţiei crescute de calciu ionic.

5. Glucagon

Glucagonul este un hormon polipeptidic produs de celulele alfa din pancreas ale cărui efecte benefice cardiace sunt reprezentate de creşterea contractilităţii şi frecvenţei cardiace. Efectele cardiotonice sunt rezultatul legării de receptorii nonadrenergici cu creşterea cAMP şi intensificarea recaptării calciului de către reticulul sarcoplasmic şi membranele plasmatice. A fost raportată regresia depresiei miocardice în intoxicaţiile cu betablocante, blocante ale canalelor de calciu, imipramină, procainamidă, chinidină. Efectele adverse ale terapiei cu glucagon sunt reprezentate de vărsături, hiperglicemie, hipopotasemie.

6. Inhibitori de fosfodiesterază III

Au efect de creştere a contractilităţii şi relaxare a musculaturii netede vasculare. Sunt eficienţi în intoxicaţiile cu betablocante, blocante ale canalelor de calciu, barbiturice, labetalol, clorochină, procainamidă, ADTC. În doze mari au efecte depresante miocardice şi aritmogene.

7. Asocierea glucoză – insulină – clorură de potasiu (GIK)

Proprietăţile inotrop pozitive ale insulinei sunt recunoscute de mai mulţi ani, fără un mecanism exact. La terapie se asociază glucoza pentru a preveni hipoglicemia şi clorura de potasiu pentru a evita hipopotasemia, împreună fiind cunoscute sub acronimul GIK. Datorită proprietăţilor vasodilatatorii combinaţia cu un vasopresor este indicată în intoxicaţiile severe.

8. Dispozitive de asistenţă circulatorie:

În intoxicaţiile acute critice sunt utilizate cu succes balonul de contrapulsaţie aortică şi bypass-ul cardio-pulmonar. Aceste dispozitive cresc perfuzia tisulară şi permit hemodializa şi hemoperfuzia

care nu se pot desfăşura în condiţii de hipotensiune marcată. Balonul de contrapulsaţie aortică are avantajul unei inserţii rapide, posibilă chiar în Departamentul de Urgenţe.

Bibliografie

1. Houston MC: Diagnosis and treatment of shock. South Med J; 73(4): 477-84, 1980.
2. Jeffrey A. Kline - Shock In : Marx: *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, 5th ed., Mosby, 33-47, 2002.
3. Mogoş Gh., Sitcai N. - Toxicologie clinică, intoxicaţii nemedicamentoase, vol.1, Ed. Medicală, Bucureşti, pp. 364-374, 1990.
4. Parrillo JE: Shock. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc; 215-222, 1998.
5. Rivers EP, Rady MY, Bilkovski R: Approach to the patient in shock. In: Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide. 5th ed. McGraw-Hill; 215-222, 1999.
6. Rodriguez RM, Rosenthal MH: Etiology and pathophysiology of shock. In: Critical Care Medicine: Perioperative Management. Lippincott-Raven; 185-97, 1997.
7. Thomas G. Martin - Shock In : *Ford Clinical Toxicology*, 1st ed., W. B. Saunders Company, 16-18, 2001.

Capitolul 5. TERAPIA GENERALĂ A INTOXICAŢIILOR ACUTE EXOGENE

Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc

În faţa unei intoxicaţii acute sunt de respectat cu exactitate o serie de măsuri prestabilite de resuscitare şi respectiv de stabilizare a funcţiilor vitale, pentru a asigura supravieţuirea intoxicatului şi răgazul necesar pentru o evaluare completă a acestuia. În esenţă se efectuează o examinare rapidă, destinată să identifice perturbările critice ale funcţiilor vitale şi implicit se trece la măsurile imediate de corectare a acestor tulburări cu risc vital. Ordinea de prioritate a acestor măsuri este prezentată în tabelul 1.

Tratamentul de decontaminare

1. Decontaminarea externă

Aceasta procedură se referă la îndepărtarea toxicelor de la nivelul suprafeţelor corpului, de la nivelul ochilor şi pielii. În raport de caracteristicile toxicelor, ele pot genera fie leziuni locale la nivelul acestor organe, fie se pot absorbi şi declanşa tulburări sistemice.

Decontaminarea ochilor

Se realizează prin irigare abundentă cu soluţie salină izotonică timp de 20-30 minute. Nu se utilizează soluţii acide sau alcaline. Se pot aplica colire anestezice, apoi se spală în continuare cu ser fiziologic. Spălătura se poate face simultan la ambii ochi, dacă este necesar. Se va proceda apoi la consultul oftalmologic de urgenţă, pentru substanţe corozive sau vezicante.

Tabel 1.Evaluarea şi conduita iniţială în faţa unei intoxicaţii acute

Prioritatea I	Cauze	Simptome sugestive	Măsuri de prim ajutor
Căile respiratorii, ventilaţia, oxigenarea	Obstrucţie prin acumulări de secreţii, edemaţierea mucoasei, deplasarea posterioară a rădăcinii limbii, corpi străini, traumatism.	Dispnee Disfonie Cianoză Transpiraţii profuze Tahipnee Retracţie intercostală	Îndepărtarea corpilor străini; Aspirarea secreţiilor; Evitarea deplasării posterioare a rădăcinii limbii prin poziţionarea pacientului în poziţie laterală de siguranţă; Pipă Guedel; Ventilaţie pe mască cu balon Ruben; Intubaţie orotraheală; Ventilaţie mecanică asistată.
Prioritatea a II-a	**Cauze**	**Simptome sugestive**	**Măsuri de prim ajutor**
Sistemul cardio-vascular (vezi capitolul şocul toxic)	Tulburări de ritm, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vasoconstricţie periferică, acidoză metabolică, oligurie, colaps, şoc toxic	Tegumente reci Cianoză Tahicardie Bradicardie Aritmie Insuficienţă circulatorie periferică	Cateterizarea unei vene periferice; Administrarea de soluţii glucozate şi polielectrolitice; Administrarea de soluţii macromoleculare (Dextran, Hemacel, Haes); Administrarea de substanţe vasoactive (Dobutamină, Dopamină, Noradrenalină); Monitorizarea ECG; Transportul bolnavului în terapie intensivă.
Prioritatea a III-a	**Cauze**	**Simptome sugestive**	**Măsuri de prim ajutor**
Starea SNC (vezi capitolul coma toxică)	Deprimare SNC prin efect toxic direct, hipoxie celulară, hipoglicemie	Letargie; Agitaţie; Delir, halucinaţii; Modificări ale diametrului pupilar; Reflex fotomotor păstrat sau modificat; Convulsii; Comă.	Metode de susţinere generală a SNC până la identificarea toxicului: - Glucoză 10% - 250 ml (se testează în prealabil glicemia); - Tiamină - 100 mg; - Naloxonă 0,4 - 2 mg (până la 10 mg) la comatoşii de cauză necunoscută. La toţi pacienţii deprimaţi este necesară administrarea oxigenului (5 l oxigen/minut, pe sondă nazală). În cazul convulsiilor se administrează Diazepam 5 – 10 mg i.v.; Fenitoin până la 1 g i.v (40 - 50 mg/min); Fenobarbital câte 100 -130 mg la 10-15 minute, până la 1 g doză totală.
Prioritatea a IV-a - decontaminarea externă şi internă.			

Decontaminarea pielii şi mucoaselor

Se realizează conform aceloraşi principii, prin irigare abundentă cu apă sau cu soluţie salină timp de 15 minute, cât mai precoce după expunere. Se vor îndepărta hainele, pantofii sau bijuteriile contaminate, se vor îndepărta particulele solide prin periaj uşor, apoi se va spăla din abundenţă cu apă, pentru a evita o eventuală degajare de căldură (20-30 minute). La sfârşit, se va spăla cu apă şi săpun pentru piele sensibilă. Toate zonele atinse trebuie decontaminate, iar în caz de dubiu, se va face duş general cu şamponarea pielii capului.

Contraindicaţie absolută

1. Intoxicaţiile prin contact tegumentar cu particule de metale reactive (Na, K, Li, Mg, etc).

Substanţele acide sau alcaline nu se decontaminează prin neutralizare.

Arsurile chimice ale pielii vor beneficia de :

- comprese grase;

- pansament ferm cu sulfadiazină;
- protecţie antitetanică.

Anumite substanţe chimice necesită tratament special, cum ar fi:
- pentru metale ca sodiul şi litiul - după îndepărtare, se acoperă pielea expusă cu ulei mineral;
- pentru fosforul alb – se vor ţine tegumentele sub jet de apă pentru a evita aprinderea spontană şi se va spăla cu soluţie de sulfat de cupru, care favorizează îndepărtarea şi reduce toxicitatea fosforului;
- gudronul – se va emulsifia rapid pielea cu o substanţă grasă;
- fenolii – se va administra o pomadă cu polietilenglicol (PEG) 400 sau PEG 4000.
- pentru acidul fluorhidric – gel cu gluconat de calciu local şi intradermic, sau perfuzii intraarteriale.

2. Decontaminarea digestivă

Actualmente este demonstrată eficienţa măsurilor de decontaminare digestivă care vizează îndepărtarea toxicului de la nivelul tubului digestiv şi/sau împiedicarea absorbţiei de la acest nivel. Aceste măsuri constau în producerea vomei, spălătura gastrică, administrarea cărbunelui activat, administrarea de purgative osmotice, irigarea întregului intestin (clisme evacuatorii).

Utilizarea procedeelor de epurare gastrică (emeză sau spălătură) la pacienţii cu intoxicaţii acute rămâne un principiu fundamental în toxicologie. Totuşi, literatura recentă a pus în discuţie eficienţa atât a emezei induse cu ipeca, cât şi a spălăturii oro-gastrice. A devenit evident faptul că anumite subgrupe de pacienţi pot fi trataţi doar cu cărbune activat.

Eficienţa acestor măsuri este dependentă şi de alte variabile în afară de momentul aplicării lor (optim, în prima oră sau, după alţi autori, primele 4 ore după ingestie). Dintre acestea menţionăm: tipul de intoxicaţie, cu eventuala diminuare consecutivă a motilităţii digestive, coingestia altor substanţe, tipul de alimentaţie şi starea de plenitudine a stomacului etc.

EMEZA

Atunci când este indicată, emeza este cel mai bine indusă prin administrarea siropului de ipeca. Acest extract de plante conţine alcaloizii emetină şi cefalină şi are atât efect direct asupra stomacului, cât şi efect central, stimulând zona chemoceptoare. Atunci când ipeca nu este disponibilă, o alternativă acceptabilă de inducere a emezei, deşi mai puţin eficientă, o constituie administrarea a 30 ml de săpun lichid pentru veselă (nu detergent pentru maşina de spălat vase) în apă.

Stimularea manuală a luetei, alte emetice (sare de bucătărie, peroxid de hidrogen şi sulfat de cupru) sunt mai puţin eficiente şi potenţial periculoase, de aceea nu trebuie să fie utilizate în expunerile toxice la om.

Eficienţă: O singură doză de ipeca produce emeză la peste 90% din pacienţi iar timpul mediu de provocare a vomei este de 20 minute. Deşi producerea emezei se realizează, recuperarea medicamentului variază între 6 - 89% (date obţinute în studii în care s-au utilizat cantităţi cunoscute înghiţite de voluntari şi pacienţi cu intoxicaţie, iar într-un caz prin inspectarea directă a stomacului prin endoscopie).

Indicaţii:
1. Ingestia acută a unei substanţe potenţial toxice (de obicei sub o oră).
2. Reflexul de vomă intact - de presupus că starea de conştienţă rămâne stabilă.
3. Utilă în facilităţile pre-spitaliceşti.
4. Utilă la populaţia pediatrică (la care tuburile de spălătură oro-gastrică largi sunt contraindicate).

5. Poate fi eficientă când comprimatele sunt prea mari pentru a trece prin deschiderea tubului de spălătură (unele preparate cu cedare prelungită, suplimente de fier pentru adulţi).
6. Se poate utiliza pentru substanţe care se leagă slab de cărbune, cum ar fi litiul.

Contraindicaţii:

1. Ingestii netoxice (emeza nu trebuie folosită ca o metodă de pedeapsă).
2. Copii sub 6 luni.
3. Înainte de vomismente semnificative (emeza indusă de ipeca nu este mai bună decât emeza ,,naturală" şi nu este de aşteptat să recupereze mai mult material).
4. Pacienţi comatoşi, cu convulsii, hipotensivi sau care şi-au pierdut reflexul de vomă.
5. Pacientul care este pe moment treaz, dar care este de aşteptat să evolueze cu deteriorarea stării sale înainte de terminarea emezei (ex. antidepresivele triciclice, betablocantele, camforul, stricnina, izoniazida şi altele).
6. Ingestii de agenţi caustici care pot produce leziuni la reexpunerea căilor superioare.
7. Ingestii de hidrocarburi greu absorbabile (gazolină, kerosen) - risc de aspiraţie şi pneumonie chimică. Excepţie fac situaţiile în care hidrocarbura este solvent pentru substanţe mult mai toxice (camfor, hidrocarburi halogenate, aromate, metale şi pesticide).
8. Ingestii de obiecte ascuţite sau alţi corpi străini.
9. Necesitatea administrării rapide a unor antidoturi pe cale orală, cum ar N-acetilcisteină tardiv (spre 6-8 ore după ingestia de paracetamol).
10. Sarcina avansată.
11. Bolnavi cu diateză hemoragică.
12. Criza hipertensivă sau hipertensiune intracraniană.

Doze:

1. Copii 6-12 luni: 5-10 ml ipeca cu 15 ml apă /kg greutate corporală.
2. Copii 1-12 ani: 15 ml ipeca cu 240 ml apă.
3. Adulţi: 30 ml ipeca cu 240-480 ml apă.

Această doză poate fi repetată după 30 de minute, dacă emeza nu s-a produs.

Complicaţii:

1. Vomă incoercibilă.
2. Toxicitate miocardică - asociată în mai mare măsură cu extractul de ipeca decât cu siropul, sau cu administrarea repetată, ca la pacienţii cu bulimie.
3. Slăbiciune neuromusculară.
4. Sindrom Mallory-Weiss.
5. Pneumomediastin.
6. Aspiraţie.
7. Iminenţa de avort indusă probabil de ipeca.
8. Letargie.

SPĂLĂTURA GASTRICĂ

Termenul ,,spălătură gastrică" este utilizat în sensul de spălătură oro-gastrică, cu un tub cu deschidere largă (aceasta pentru a face distincţia de încercările de golire a stomacului cu un tub nazo-gastric cu diametru mic). Pentru a realiza corect spălătura oro-gastrică, trebuie să se respecte următoarele etape:

1. Protejarea căilor respiratorii dacă reflexul de vomă este absent.
2. Poziţionarea pacientului în decubit lateral stâng, cu capul mai jos de planul corpului.
3. Aspiraţie pentru a îndepărta secreţiile.
4. Măsurarea lungimii tubului inserat şi confirmarea poziţiei.

5. Spălătura cu volume adecvate de lichid, până când lichidul de spălătură este limpede.
6. Lavajul complet se efectuează cu aproximativ 2-3 litri lichid.
7. Soluţii speciale de lavaj se folosesc în anumite intoxicaţii: bicarbonat de sodiu (pentru fier), acetat de amoniu (pentru formaldehidă), gluconat de calciu (pentru acid oxalic, fluor) etc.

Mărimea tubului endotraheal:

a. Adulţi: 36-40 French (cel mai larg este preferat).
b. Copii: nu mai mic de 22-24 French.

Tehnică:

1. Bolnav în poziţie semişezândă.
2. Se măsoară distanţa de la baza nasului până la apendicele xifoid şi se marchează pe sonda gastrică.
3. Se îndepărtează orice fel de corpi străini din gură (proteze, cruste, resturi de vărsătură, mucus aderent).
4. Se anesteziază mucoasa faringiană cu xilină 2% (gargară).
5. Se administrează atropină 0.5 mg s.c.
6. Se introduce sonda în tractul digestiv (indicând bolnavului să înghită în mod repetat) până la marcaj.
7. Se controlează poziţionarea corectă a sondei în stomac (se extrage lichid gastric; se introduce capătul distal al sondei într-un recipient cu apă, iar în expir nu apar bule de aer în apă; se insuflă 50 ml aer pe sondă şi ascultăm cu stetoscopul zgomote hidroaerice epigastrice). În caz de introducere a sondei în arborele respirator bolnavul devine cianotic prezentând reflex de tuse.
8. Bolnavul este poziţionat în decubit lateral stâng sau ventral.
9. Se practică evacuarea aspirativă sau prin sifonaj a conţinutului gastric.
10. Se introduc 200-250 ml soluţie salină călduţă, care se lasă în stomac 1 minut, apoi se drenează pasiv sau 300 ml suspensie de cărbune activat.
11. Se evacuează prin aspiraţie sau drenaj decliv, măsurându-se şi cantitatea evacuată, urmărindu-se să se evacueze aceeaşi cantitate de lichid cu cea introdusă.
12. Se repetă manevrele până ce lichidul recuperat are aspect limpede, fără alte modificări (miros, culoare etc.).
13. După 6-7 evacuări se schimbă recipientul pentru a putea aprecia corect limpezimea lichidului evacuat.
14. Apoi se introduc 200 ml soluţie conţinând 50-100 m cărbune vegetal, neutralizanţi.
15. Se clampează tubul gastric şi se scoate cu grijă.
16. După 30 minute, se administrează purgativ/laxative.

Eficienţă: Recuperarea medicamentului variază cu alegerea modelelor experimentale. Într-un studiu, s-au recuperat 200 mg barbiturice de la 24 din 65 de cazuri la care s-a aplicat spălătura în interval de 4 ore de la ingestie. Această recuperare a scăzut la 1 din 65 cazuri dacă spălătura s-a făcut la mai mult de 4 ore după ingestie. 20 g salicilat au fost recuperate la 9 ore după ingestie. Comstok a demonstrat că spălătura în ingestiile de hipnotice-sedative a permis recuperarea a peste 2 doze terapeutice în 15,8 % din cazuri şi de peste 10 doze terapeutice în doar 6,6 % din cazuri. Într-un studiu efectuat în condiţii ideale, s-a constatat că doar 32% din medicament a fost recuperat prin spălătură. Studiile cu substanţă marcată demonstrează recuperări ale conţinutului stomacului cuprinse între 35-56%. O evaluare endoscopică a mucoasei gastrice după spălătură la pacienţi intoxicaţi a evidenţiat în unele cazuri reţinerea comprimatelor.

Indicaţii:

1. Orice intoxicaţie acută în care este indicată epurarea gastrică, iar emeza cu ipeca este contraindicată. Este de preferat atunci când ingestia s-a produs de o oră şi este de aşteptat deteriorarea statusului mental sau a semnelor vitale (antidepresive triciclice etc.) şi când o scădere foarte mică a expunerii toxice poate fi critică (blocante ale canalelor de calciu, colchicină, litiu).
2. Spălătura este preferată la pacienţi care au pierdut reflexul de vomă şi care sunt intubaţi pentru protecţia căilor respiratorii precum şi la toţi pacientii intubaţi pentru alte motive.

Contraindicaţii:

1. Ingestii de substanţe caustice, iritant necrozante (petrol, organo-arsenicale etc.), antiemetice, detergenţi, metaldehidă etc. (substanţe ce aderă de mucoasa gastrică).
2. Corpi străini mari sau obiecte ascuţite.
3. Imposibilitatea de a proteja căile respiratorii (sau fără tub endotraheal) la pacienţi cu obnubilare / comă.
4. Când se consideră că medicamentul nu mai este prezent în stomac.
5. Insuficienţă cardiorespiratorie manifestă sau şoc (se face după stabilizarea bolanavului).
6. Chirurgie digestivă foarte recentă sau risc mare de hemoragie digestivă.
7. Leziuni bucofaringiene prin explozie (fulminat de Hg; carbid) sau prezenţa de leziuni caustice buco- faringo-esofagiene.
8. Convulsiile sau tendinţa la convulsii (stricnină, HIN, cofeină etc.).
9. Lipsa de personal pregătit şi lipsa materialelor necesare.
10. Lipsa posibilităţilor de intubaţie traheală şi aspiraţie bronşică.
11. Pacientul necooperant sau pacientul treaz care nu îşi dă acordul pentru procedură.

Complicaţii:

1. Greţuri, vărsături şi hemoragii subconjunctivale.
2. Vagotonie cu bradicardie şi hipotensiune sau reacţie simpaticotonică cu tahicarie şi hipertensiune.
3. Pneumonie de aspiraţie.
4. Perforare esofagiană sau gastrică.
5. Hemoragii.
6. Laringospasm.
7. Pneumotorax şi piotorax.
8. Scăderea oxigenării în timpul procedeului.
9. Tulburări hidroelectrolitice, în special ale natremiei.

Studiile care au comparat utilizarea emezei induse de ipeca cu spălătura gastrică au furnizat rezultate diferite care par să depindă de modelul experimental - utilizarea de medicamente, dimensiunea tubului, momentul în care s-a aplicat procedeul şi gazda (om sau animal). Toate aceste studii au urmărit doar recuperarea medicamentului, nu şi evoluţia clinică. În majoritatea situaţiilor ipeca şi spălătura au condus la recuperări similare. Nu este clar dacă ipeca este superioară spălăturii gastrice pentru îndepărtarea medicamentului. Totuşi ipeca are unele dezavantaje faţă de lavajul gastric: emeza indusă de ipeca întârzie administrarea cărbunelui activat sau a antidoturilor orale nu este potrivită pentru pacienţii cu status mental alterat, sau cu potenţial de deteriorare rapidă a semnelor vitale. Pe de altă parte, în ce priveşte dezavantajele lavajului gastric, tuburile cu diametru mare nu sunt potrivite pentru copiii mici şi unele comprimate cu dezagregare lentă pot să nu încapă în lumenul tubului de spălătură.

Kulig (1985) a studiat eficienţa siropului de ipeca, a spălăturii gastrice şi a cărbunelui activat în 592 de intoxicaţii acute. Spălătura gastrică a îmbunătăţit evoluţia clinică numai dacă s-a realizat

pe pacienţi obnubilaţi, în prima oră de la ingestie. Emeza indusă cu ipeca în orice moment, sau spălătura după o oră de la ingestie nu au prezentat diferenţe în ceea ce priveşte evoluţia, atunci când s-au comparat cu cărbunele activat singur. Totuşi, mulţi dintre pacienţii cei mai bolnavi au fost excluşi din studiu, datorită preocupării de a nu fi repartizaţi prin randomizare într-un grup fără spălătură gastrică. Acest studiu a fost repetat recent şi nu s-a găsit nici o diferenţă în evoluţie, chiar şi la pacienţii cei mai gravi (Pond 1995). Analiza statistică retrospectivă a arătat că studiul a permis detecţia unui beneficiu de două ori mai mare al epurării gastrice, iar rezultatele sugerează beneficiile epurării gastrice la pacienţii cu intoxicaţiile cele mai grave.

CĂRBUNELE ACTIVAT

Cărbunele activat este o pulbere neagră fină preparată prin piroliza (arderea) produselor ce conţin carbon. „Activarea" creşte suprafaţa totală a particulelor. Toxinele se adsorb (se lipesc) de cărbunele activat şi deci suprafaţa totală a preparatelor de cărbune este corelată cu cantitatea de medicament adsorbită. Preparatele obişnuite au o suprafaţă de 950 m^2/gram (USP). Unele substanţe toxice nu sunt bine adsorbite pe cărbunele activat, printre care moleculele cele mai mici (fier, alcooli, litiu). Optim, cărbunele activat se va administra în prima oră de la ingestia toxicului şi nu mai târziu de 4-6 ore, când eficienţa este îndoielnică. Excepţie în acest sens fac substanţele cu recirculaţie enterohepatică (Cloralhidrat, Colchicină, Digoxină, Digitoxină, hidrocarburi halogenate – DDT, antidepresive triciclice, fenotiazine, Fenitoină, salicilaţi, Izoniazidă), deoarece cărbunele întrerupe circuitul respectiv, favorizând eliminarea toxicelor. În acest context, cărbunele activat se poate administra repetat 15-20 g la 2-4 ore interval, asociat cu un purgativ osmotic.

Doze:

Doza optimă de cărbune pentru toxinele care se adsorb cel mai bine pare a fi în raport de 10:1 cărbune faţă de medicament. Pentru ingestiile în care cantitatea nu este cunoscută, dozele se bazează pe capacitatea de a tolera agentul:

- Adulţi: 60-90grame.
- Copii: 1 g/ kg greutate corporală.

Dozele multiple de cărbune activat şi-au dovedit eficienţa în ingestii de fenobarbital, teofilină, digitoxin, fenitoină, carbamazepină şi alte medicamente. Majoritatea toxinelor nu au fost investigate. În general, dozele multiple de cărbune activat trebuie să se administreze pentru a scădea absorbţia în curs a medicamentului ingerat (produse cu cedare susţinută, medicamente care formează aglomerate în tractul gastrointestinal) şi pentru a creşte eliminarea la pacienţi cu simptome clinice şi care au ingerat medicamente pentru care eficienţa este dovedită sau au o farmacocinetică aplicabilă din punct de vedere teoretic (volum de distribuţie mic, presiune sanguină scazută, T 1/2 lung).

Contraindicaţii:

1. Ingestia de produse caustice.
2. Absenţa motilităţii intestinale sau perforare. Când motilitatea gastrointestinală este scăzută, cărbunele rezidual poate fi îndepărtat din stomac cu un tub nazo-gastric, pentru a evita aspiraţia.
3. Va fi necesară vizualizarea endoscopică - ca în ingestiile de substanţe caustice.
4. Pierderea reflexelor de protejare a căilor respiratorii.
5. Intoxicaţiile ce necesită un tratament antidot pe cale orală (de exemplu N-acetilcisteina p.o. în intoxicaţia cu acetaminofen), pentru că este neutralizat şi antidotul (contraindicaţie relativă).

Precauţii:

1. Trebuie verificat dacă preparatul de cărbune conţine un purgativ.
2. Nu trebuie administrate doze repetate de cărbune activat care conţine purgativ, deoarece se pot produce tulburări hidro-electrolitice semnificative.
3. Trebuie asigurată protecţia căilor respiratorii.

Complicaţii:

1. Greţuri şi vărsături (mai ales în timpul unei administrări rapide), cu risc de aspiraţie bronşică.
2. Aspiraţie fatală (Menzies, 1988).
3. Constipaţie, cu risc de subocluzie intestinală, sau diaree.
4. Obstrucţia intestinului subţire.
5. Pneumonii.

În majoritatea studiilor, cărbunele activat este superior emezei induse de ipeca, pentru îndepărtarea medicamentelor uzuale care sunt adsorbite pe cărbunele activat. Studiile lui Kulig şi Pond citate anterior nu au reuşit să demonstreze beneficiul epurării gastrice faţă de cărbunele activat singur, la mai mult de o oră după ingestie, fără ca această constatare să poată fi extrapolată tuturor situațiilor de intoxicații acute. Studiile prezintă lacune deoarece toţi pacienţii la care epurarea gastrică putea avea un beneficiu mai mare faţă de cărbunele activat singur (toxinele ingerate nu sunt adsorbite pe cărbunele activat) au fost excluşi din studiu. Totuşi, aceste studii demonstrează că mulţi pacienţi pot fi trataţi doar cu cărbune activat singur. Nu există dovezi clare care să conducă la abandonarea completă a spălăturii sau a emezei cu ipeca.

Spălătura gastrică trebuie luată în considerare la toţi pacienţii cu stare critică, care au necesitat intubare ca o consecinţă a intoxicaţiei!

CĂRBUNELE ACTIVAT SERIAT

Administrarea de cărbune activat seriat (repetat) la 4-6 ore are eficienţă în special în intoxicaţiile cu compuşi care prezintă o recirculaţie enterohepatică semnificativă, au o legare limitată de albuminele plasmatice şi un volum aparent de distribuţie mic.

Se utilizează pentru a preveni continuarea absorbţiei. Poate de asemenea creşte eliminarea (întrerupe circuitul enterohepatic; circulaţie enteroenterică - dializa intestinului).

Beneficiul este dovedit (prin reducerea nivelelor de medicament) doar pentru câteva substanţe. Astfel, în intoxicaţia cu fenobarbital există date clinice care evidenţiază o remarcabilă scădere a timpului de înjumătăţire la intoxicaţii trataţi cu cărbune activat seriat – 36 ore faţă de 93 ore la martor. Se utilizează în multe intoxicaţii pe baze teoretice.

Indicaţii:

1. Accelerează marcat eliminarea în intoxicaţii cu:
    - Teofilină.
    - Dapsonă.
    - Fenobarbital.
    - Digitoxină.
    - Carbamazepină.
    - Chinină.
2. Accelerează moderat eliminarea în intoxicaţii cu:
    - Digoxin.
    - Meprobamat.

- Anumite betablocante (Nadolol).
- Diazepam.
- Fenitoină.

3. Fără efect semnificativ asupra eliminării, în intoxicaţii cu:
   - Salicilaţi.
   - Antidepresoare triciclice.
4. Alte indicaţii sunt intoxicaţiile cu:
   - Organoclorurate.
   - Bifenilpolicloruraţi.
   - Compuşi N-metilmercurici.
   - Penicilamină.
   - Fenilbutazonă.
   - Amiodaronă.
   - Cloralhidrat.

Doze:

1. Toxicitate gravă: 0,5-1 gram / kg la fiecare 1-4 ore (în special pentru preparate de teofilină cu cedare susţinută).
2. Toxicitate mai puţin severă: 0,5 grame /kg la fiecare 4-6 ore.

Contraindicaţii

1. Ileus, obstrucţie intestinală.

Complicaţii

1. Greţuri, vărsături, inhalare.
2. Constipaţie, obstrucţie intestinală.

Atenţie să nu se administreze doze multiple de purgative.

Alţi agenţi pentru creşterea eliminării gastrointestinale sau neutralizanţi

ADSORBANTE

1. Substanţe minerale precum **bentonita** sau **silicaţii** sunt utilizate în intoxicaţia cu paraquat. Cărbunele activat pare la fel de eficient şi antrenează mai puţine complicaţii.
2. Răşinile **polistiren sulfonat** sunt clasic utilizate ca răşini schimbătoare pentru eliminarea potasiului. Pot fi utilizate în cazul ingestiei sărurilor de potasiu sau litiu (care nu sunt adsorbite de cărbunele activat).
3. **Kayexalate** este o răşină schimbătoare de ioni pentru litiu.
4. **Albastrul de Prusia** (ferihexacianoferatul de potasiu) este folosit ca răşină schimbătoare în intoxicaţia acută cu thaliu (prezent în compoziţia unor raticide). **Doza recomandată** este de 250 mg/kg/zi, repartizată în 4 prize, pe cale orală sau pe sondă nazogastrică. Eficacitatea cărbunelui activat în adsorbţia thaliului este controversată.
5. **Colestiramina** poate avea eficienţă limitată pentru digitoxin, digoxin, anticoagulantele orale, steroizi, hormoni tiroidieni, amiodaronă şi organoclorurate. Acest adsorbant este scump şi poate antrena frecvent tulburări digestive marcate. Cărbunele activat pare la fel de eficient în majoritatea acestor intoxicaţii, fiind mai uşor de manevrat.

NEUTRALIZANTE

1. În cazul ingestiei de acid fluorhidric sau oxalic, se poate tenta o precipitare a acestora în săruri insolubile de calciu prin ingestia a 100 ml **clorură** sau **gluconat de calciu** 10% (10 fiole).

2. În intoxicaţiile prin ingestie de permanganat de potasiu, iod sau hipoclorit de sodiu (apă de Javel), poate fi tentată o neutralizare printr-o soluţie de **hiposulfit de sodiu 2%** (100 ml).
3. În cazul intoxicaţiei cu săruri de fier, instilarea de 50-100 ml de **bicarbonat de sodiu 1%** este recomandată frecvent pentru a favoriza formarea de carbonat feros puţin absorbabil.

PURGATIVELE

Utilitatea administrării purgativelor în tratamentui intoxicaţiilor acute nu a fost bine stabilită. Unii autori motivează că preparatele de cărbune sunt constipante, iar purgativele rezolvă această problemă. Scăderea timpului de tranzit poate preveni continuarea absorbţiei substanţei toxice din tractul gastrointestinal, totuşi multe modele experimentale nu au putut demonstra aceasta. Demonstrarea unui fenomen de resorbţie în intoxicaţia cu salicilaţi (nivelele de salicilaţi pot creşte tardiv în cursul intoxicaţiei, probabil datorită eliberării salicilatului de pe cărbune) a venit în sprijinul argumentelor în favoarea utilizării unei doze unice de purgativ. Un studiu pe voluntari cu substanţă marcată, utilizând teofilină şi comprimate radio-opace, a demonstrat că sorbitolul a crescut recuperarea comprimatelor radio-opace, dar nu a modificat absorbţia teofilinei. La ora actuală nu există studii care să demonstreze o îmbunătăţire a evoluţiei la utilizarea purgativelor.

Indicaţii:

1. Intoxicaţii acute ce necesită doze multiple de cărbune activat.
2. Nu sunt recomandate la pacienţii pediatrici, sau la pacienţii cu risc redus sau cu ingestii banale.

Contraindicaţii:

1. Copii mai mici de 1 an.
2. Prezenţa diareei.
3. Garguiment intestinal absent, ileus, ocluzie intestinală.
4. Când este de aşteptat ca substanţa toxică să producă diaree semnificativă.
5. Se evită administrarea de săruri de sodiu la hipertensivii cu forme medii sau grave şi la cei cu insuficienţă cardiacă.
6. Insuficienţa renală impune evitarea sărurilor de sodiu şi de magneziu.
7. Se evită la cei cu ingestie de corozive, ileus dinamic, diselectrolitemie sau cu intervenţii chirurgicale intestinale recente.

Doze:

1. Sulfat de magneziu (pulbere) - Adulţi: 20-30 g; Copii: 250 mg/kg până, la maxim 30 g.
2. Sulfat de magneziu (soluţie 10%) – Adulţi: 150-250 ml; Copii: 2,5 ml/kg până la maxim 150 ml.
3. Citrat de magneziu (soluţie 10%) - Adulţi: 250 ml; Copii: 4 ml/kg până la maxim 250 ml.
4. Sorbitol (disponibil de obicei sub formă de soluţie 70%) - Adulţi: 0,5-1 g/kg; Copii: 0,5 g/kg, maxim 50 g din soluţia 35% la copii peste 5 ani.

Complicaţii

- Diaree incoercibilă.
- Deshidratre, hipovolemie.
- Hipermagneziemie, hipernatremie.
- Alterarea capacităţii de adsorbţie a cărbunelui (?).

Pentru fiecare purgativ administrat există o variabilitate interindividuală semnificativă în ceea ce priveşte efectul asupra timpului de tranzit gastrointestinal. Sorbitolul are gust dulce, dar are dezavantajul de a produce crampe abdominale. Purgaţia produsă de sorbitol este în general mai rapidă decât cea obţinută cu sulfat de magneziu sau citrat de magneziu (Sorbitol > 100 grame - 1,3 ore; Citrat de magneziu - 4,1 ore; Sulfat de magneziu - 16,7 ore). Un studiu pediatric a arătat că timpii tranzitului intestinal au fost în medie de 8,48 ore pentru sorbitol, 12,8 ore pentru citratul de magneziu şi 22,6 ore pentru sulfatul de magneziu. Dozele repetate de purgative conţinând magneziu au fost asociate cu o hipermagneziemie semnificativă la copii, pacienţii cu insuficienţă renală şi la pacienţi cu funcţia renală normală. Dozele repetate de sorbitol sunt potenţial periculoase şi pot produce deplasări dramatice ale fluidelor. A fost raportată o hipernatremie severă pentru substanţele care nu se leagă bine de cărbune şi necesită o eliminare gastrointestinală rapidă. Irigarea întregului intestin este mai sigură decât dozele repetate de purgative.

IRIGAREA ÎNTREGULUI INTESTIN

Irigarea întregului intestin se referă la curăţirea mecanică a întregului tract gastrointestinal prin instilarea de volume mari de lichide. Primele încercări cu Ringer lactat şi cu ser fiziologic au produs edeme semnificative şi tulburări electrolitice. O dată cu apariţia soluţiilor de polietilenglicol, aceasta problemă pare să fie depaşită. Soluţiile disponibile comercial (Colyie sau Golytely) conţin molecule de polietilenglicol cu masa moleculară de 3500 într-o soluţie salină echilibrată. Astfel, aceste soluţii sunt izotone (nu produc deplasări semnificative de electroliţi). Irigarea întregului intestin produce purgaţie rapidă, curăţind majoritatea materiei din tractul gastrointestinal în câteva ore. S-a utilizat în condiţii de siguranţă la copii mici şi pare a fi eficientă atât în modelele de intoxicaţie experimentale, cât şi în ingestiile toxice reale. Deşi nu este un substituent al cărbunelui activat, pare să fie cel mai util în ingestiile de substanţe care nu sunt bine adsorbite pe cărbune (fier, plumb, litiu, zinc) şi de produse cu cedare susţinută. Alte avantaje ale irigării întregului intestin au fost demonstrate în cazul ascunderii de droguri în tractul gastrointestinal. Atât „body packers" cât şi anumiţi „body-stuffers" (cei care înghit fiole de crack) au fost trataţi cu succes prin această metodă.

Indicaţii:

1. Ingestii potenţial toxice de substanţe care nu se adsorb bine pe cărbunele activat.
2. Substanţe cu o fază de absorbţie prelungită - ca preparatele cu cedare susţinută.
3. Creşterea nivelelor medicamentului în ciuda epurării gastrice şi a utilizării cărbunelui activat (preparate cu cedare lentă).
4. Traficanţi de droguri depozitate în tractul gastrointestinal.

Contraindicaţii:

1. Garguiment intestinal absent.
2. Obstrucţie intestinală sau perforare.
3. Hemoragie digestivă.
4. Perforaţie sau leziuni caustice severe.
5. Alterarea stării de conştienţă, în absenţa intubaţiei orotraheale.
6. Experienţa gastroenterologilor demonstrează că această tehnică poate fi aplicată chiar şi pacienţilor cu risc de supraîncărcare hidrosalină (insuficienţă cardiacă sau renală, BPOC, ciroză, sarcină, etc.)

Doze:

1. Adulţi: 2 litri/oră.
2. Copii: 500 ml /oră.

3. Se administrează oral sau prin tub nazo-gastric şi se continuă până când fluidul rectal este clar.

Complicaţii:

1. Apar frecvent greaţă, vomă, crampe abdominale şi balonare. Adesea sunt necesare antiemetice (preferabil metoclopramid).
2. Diaree importantă.
3. Obstrucţie intestinală.
4. S-a observat şi iritaţie rectală.

Dezavantaje:

1. Într-un număr de studii recente, s-a demonstrat ca soluţia de spălare ocupă situsurile de legare de pe cărbunele activ. Aceasta înseamnă că adăugarea soluţiei pentru irigarea întregului intestin poate elibera substanţele toxice de pe cărbunele activ, crescând potenţial toxicitatea şi interferând cu eficienţa globală a cărbunelui.
2. Este laborioasă şi murdară.

ENDOSCOPIA ŞI/ SAU CHIRURGIA

Intervenţia agresivă nu este indicată aproape niciodată, excepţiile fiind tratamentul în traficul de droguri şi supradozarea fierului.

3.Metode terapeutice de creştere a eliminării toxicelor din organism

În ceea ce priveşte eliminarea diverşilor compuşi din organism prin mecanisme renale, o primă condiţie, ca epurarea renală să fie eficientă, este hidrosolubilitatea adecvată a compusului respectiv. Compuşii hidrosolubili se elimină pe cale renală uzual foarte rapid prin ultrafiltrare şi/sau secreţie tubulară, de obicei fără modificări metabolice prealabile. Compuşii liposolubili apolari, pe lângă faptul că au un volum aparent de distribuţie mult mai mare, cu numeroase consecinţe, devin eliminabili pe cale renală numai după ce sunt convertiţi în compuşi din ce în ce mai polari (prin oxidare, reducere şi ulterior conjugare), implicit mai hidrosolubili şi excretabili prin mecanisme renale (compuşii liposolubili ajunşi în urina primară retrodifuzează rapid la nivelul tubilor renali).

Sintetic, indicaţiile utilizării metodelor de creştere a eliminării toxicului pot fi prezentate astfel:

1. Intoxicatul prezintă simptome evidente de intoxicaţie.
2. Starea pacientului se deteriorează, în pofida terapiei adecvate.
3. Cantitatea de toxic ingerată poate să genereze o stare toxică gravă sau moarte.
4. Căile normale de detoxifiere şi eliminare a toxicului sunt perturbate.
5. Toxicul ingerat este convertit în metaboliţi toxici.

DIUREZA FORŢATĂ

Una dintre metodele uzuale pentru creşterea eliminării toxicelor, este diureza forţată, asociată sau nu, cu modificarea de pH plasmatic şi urinar. Diureza forţată nu este utilă în general şi în plus poate produce anomalii hidro-electrolitice grave.

Diureza forţată se poate efectua cu diuretice cu plafon înalt (Furosemid 40 - 80 mg), asociate cu diuretice osmotice, manitol 20% - 200 ml i.v., soluţii hipertone (glucoză 10%) şi încărcare lichidiană (soluţii perfuzabile glucozate, ser fiziologic, soluţie Ringer etc.), menţinându-se un flux urinar de 2-6 ml/kgc/oră.

Diureza salină (nu forţată) este indicată pentru litiu.

MODIFICAREA pH-ului PLASMATIC ŞI URINAR

Compuşii acizi slabi sau baze slabe se ionizează în soluţie când câştigă sau pierd hidrogen, proces care la pH fiziologic se produce uzual. Moleculele neionizate, uzual solubile în lipide, trec prin membranele celulare, consecutiv procesului de difuzie neionică.

Diureza forţată cu alterarea pH-ului urinar are ca scop creşterea ionizării compusului toxic la nivelul urinei primare şi consecutiv creşterea eliminării pe această cale. Se produce o capcană ionică la nivelul tubilor renali, membranele celulare fiind puţin permeabile la ioni, în raport cu forma neionizată. Pentru compuşii acizi ionizarea maximă se realizează la pH alcalin şi invers pentru compuşii alcalini.

Pentru ca toxicul incriminat într-o intoxicaţie acută să răspundă la modificările de pH urinar, trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să se elimine nemodificat pe cale urinară;
- să fie un electrolit slab cu o constantă de ionizare adecvată în mediul acid sau alcalin;
- compusul să fie distribuit preferenţial în compartimentul extracelular;
- să fie slab legat de albuminele plasmatice.

Nu este recomandabil să se utilizeze diureza forţată cu modificare de pH, când compusul toxic se elimină prin metabolizare, este legat intens de proteinele plasmatice, are un volum aparent de distribuţie mare sau este foarte liposolubil.

DIUREZA ALCALINĂ se aplică pentru creşterea eliminării acizilor slabi.

Indicaţii

1. Salicilaţii (Aspirina) cu constantă de ionizare de 3,49. Se admite că numai alcalinizarea, nu neapărat asociată cu diureza forţată, este suficientă pentru creşterea semnificativă a eliminării salicilaţilor.
2. O altă indicaţie a alcalinizării vizează intoxicaţia cu Fenobarbital (constantă de ionizare 7,2). Eliminarea este favorizată şi de un alt fenomen, consecutiv modificării pH-ului plasmatic, respectiv alcalinizarea modifică raportul dintre fracţiunea ionizată din sânge (care creşte) şi cea neionizată (care scade), schimbând astfel echilibrul cu fracţiunea neionizată din SNC. Ca urmare, apare un gradient de concentraţie favorabil ieşirii formei neionizate din creier, ceea ce duce la diminuarea profunzimii comei în intoxicaţia acută cu fenobarbital. În această intoxicaţie, mai ales în formele grave, se recomandă evitarea diurezei forţate, datorită riscului edemului pulmonar.
3. Clorpropamid.
4. Formiat.
5. Metotrexat.

Tehnică: Alcalinizarea se efectuează cu bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kgc în 15 ml/kgc de glucoză 5% şi clorură de sodiu 0,45% perfuzate în 3-4 ore sau cu THAM - în perfuzie 0,5 ml/kgc. Valoarea pH-ului urinar determinată după 1 oră trebuie să fie cel puţin 7,5 - 8. În acelaşi timp, trebuie monitorizat pH-ul arterial, corectat eventualul deficit de potasiu şi modificările altor electroliţi plasmatici. Trebuie supraveghere clinică şi hemodinamică (frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, presiunea venos centrală, eventual cateter pulmonar). De asemeni, trebuie monitorizată concentraţia drogului în sânge, pentru a evalua efectul procedurii.

Complicaţii

1. Supraîncărcare volemică cu edem pulmonar, mai ales în caz de insuficienţă renală sau cardiacă prealabilă.

2. Edemul cerebral.
3. Diselectrolitemia (hipomagneziemie, hipopotasemie, hiper-, hiponatremie, hipocalcemie).
4. Tulburările acido-bazice (alcaloză metabolică).

Contraindicaţii

1. Insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală oligoanurică, subiecţi vârstnici – au risc de supraîncărcare volemică.
2. Când toxicul are un volum mare de distribuţie, concentraţii sanguine reduse, legare strânsă de proteinele plasmatice şi o eliminare renală sub formă activă slabă sau nulă.
3. Intoxicaţii grave cu litiu, fenobarbital, salicilaţi, situaţie în care hemodializa este mai indicată.

DIUREZA ACIDĂ este tehnic mai dificilă şi mai puţin utilizată.

Indicaţii

1. Intoxicaţii cu amfetamine.
2. Intoxicaţii cu chinidină
3. Intoxicaţii cu stricnină.

Tehnică: Clorură de amoniu în doză de 75 mg/kgc/24 ore pe cale orală, divizată în 4-6 prize. Pe cale i.v. se administrează sub formă de soluţie 2%. Acidifierea urinară trebuie să atingă o valoare a pH-ului de 5,5-6, măsurarea acestuia fiind necesară la intervale de maxim 1 oră. Dintre metodele alternative sunt menţionate acidul clorhidric 0,2 mEq/Kgc/oră din concentraţia 0,1 M, administrat pe un cateter plasat într-o venă centrală. Acidul ascorbic utilizat în acelaşi scop are un efect discutabil ca acidifiant urinar. Se recomandă monitorizarea hidroelectrolitică şi a echilibrului acido-bazic.
Complicaţii: encefalopatia amoniacală.

Contraindicaţii:

1. Insuficienţa hepatică;
2. Disfuncţia renală;
3. Mioglobinuria.

HEMODIALIZA (HD)

Hemodializa este o tehnică de epurare extra-renală a sângelui, care este pus în contact cu un lichid de dializă (dializat) prin intermediul unei membrane sintetice semipermeabile, cu ajutorul a două fenomene fizice, difuziunea şi ultrafiltrarea.

Hemodializa este eficientă pentru un număr limitat de intoxicaţii. În principal se admite că dializa este eficientă dacă creşte eliminarea toxicului cu cel puţin 30% faţă de clearance-ul uzual. Hemodializa necesită un rinichi artificial, dializorul, care conţine membrana de epurare, generatorul de hemodializă, un sistem de tratare al apei şi un acces vascular. Epurarea de face prin schimbul între sânge şi o baie de dializă creată şi controlată de un generator. Este necesar un abord vascular care să furnizeze un debit crescut (300 ml/minut), uşor accesibil. Fistula arterio-venoasă creată la nivelul antebraţului, printr-o simplă intervenţie chirurgicală, este cea mai bună variantă. Şedinţa de hemodializă durează în medie 4 ore.

Dializorul constă din membrana semipermeabilă care delimitează un compartiment intern, în care circulă sângele, de un compartiment extern, în care circulă dializatul în direcţie opusă. Procesul de filtrare se face prin intermediul difuziunii şi ultrafiltrării (fig.1).

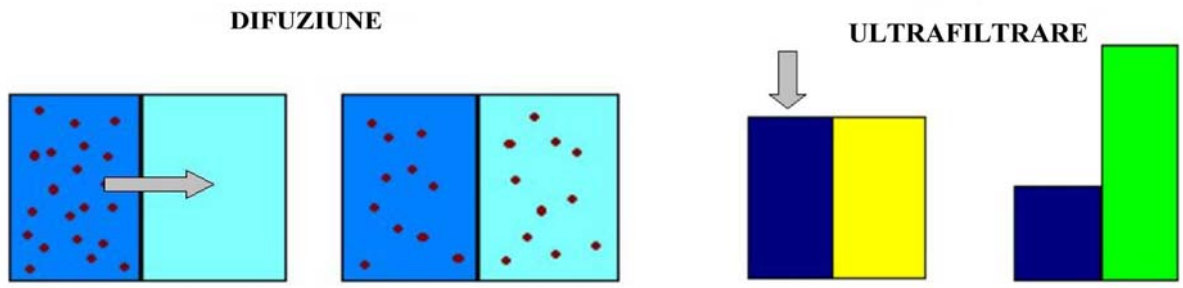


Fig.1. Prezentarea schematică a proceselor fizice implicate în cursul hemodializei

Difuziunea presupune un transfer pasiv al soluţiilor apoase printr-o membrană semipermeabilă, fără pasajul solventului (apa). Este implicat fenomenul de "gradient de concentraţie": cu cât o soluţie apoasă este mai concentrată, cu atât tinde să difuzeze de partea unde soluţia este mai puţin concentrată. Cantitatea de soluţie apoasă (D) ce traversează membrana prin difuziune depinde, pentru soluţiile apoase, de trei variabile: K-coeficientul total de permeabilitate al dializorului, A-suprafaţa efectivă de dializă, ce depinde de suprafaţa şi geometria dializorului şi CM-gradientul mediu de concentraţie al soluţiei apoase, după formula: D = K x A x CM.

Ultrafiltrarea (U) reprezintă un transfer simultan prin membrana de dializă a solventului şi a unei fracţiuni din conţinutul său în soluţie apoasă. Acest proces depinde de asemenea de trei variabile: T-coeficientul de trecere prin membrană a unei soluţii apoase date, CS-concentraţia medie a plasmei în soluţie apoasă şi Q-fluxul filtrării solventului, la rândul lui dependent de suprafaţa efectivă, permeabilitatea hidraulică a membranei şi de presiunea hidrostatică transmembranară, după formula: U = T x CS x Q.

Caracteristicile care condiţionează eficienţa hemodializei:

1. Masa moleculară a toxicului < 500.
2. Hidrosolubilitate.
3. Volum aparent de distribuţie mic (< 1 1/kgc).
4. Legare redusă de albuminele plasmatice.
5. Distribuţie monocompartimentală.
6. Clearance endogen scăzut (< 4 ml/min/kgc).

Indicaţii

1. Probabilitatea ingestiei unei doze de toxic potenţial letale (etanol, bromuri, Glutetimid, Pentobarbital, Digitoxin, Izopropanol, Aminoglicozide).
2. Conversia toxicului într-un metabolit mai toxic.
3. Toxice care beneficiază de indicaţia hemodializei, chiar înainte de determinarea nivelului sanguin – metanolul şi etilenglicolul. În această situaţie este obligatorie şi asocierea tratamentului antidot.
4. Utilizarea metodei pentru eliminarea salicilaţilor, fenobarbitalului, litiului sau teofilinei este corelată atât cu concentraţia lor sanguină, cât şi cu condiţia clinică a pacientului, care nu răspunde la măsurile de terapie intensivă clasice (tulburări metabolice importante, instabilitate hemodinamică, neurotoxicitate, stare de rău convulsiv, aritmii rebele).

Complicaţii

1. Hipotensiune.

2. Dezechilibrul electrolitic şi osmolar.
3. Hipoxemie.
4. Sângerarea spontană sau tromboza la locul de acces sau sângerare ca urmare a anticoagulării cu heparină.
5. Embolie.
6. Tulburări de ritm cardiac.
7. Risc de infecţie.
8. Angioedem indus de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu membranele de dializă de poliacrilonitril.

Contraindicaţii

1. Coagulopatii.
2. Şocul cardiogen.
3. Prezenţa în sânge a unui antidot (în intoxicaţia cu metanol însă se corectează pierderea, corelat cu eliminarea prin dializă a etanolului administrat ca antidot).

DIALIZA HEPATICĂ (sistemul MARS – Molecular Adsorbent Recirculating System)

Sistemul MARS este o metodă de epurare extracorporeală cu rezultate promiţătoare în terapia insuficienţei hepatice acute. Sistemul se mai numeşte „dializă hepatică" sau „dializă albuminică". Acumularea de toxine legate de albumină datorită clearence-ului hepatic insuficient duce la niveluri tisulare ridicate ale acestor metaboliţi. Îndepărtarea selectivă a acestor toxine din circulaţie ar conduce la o redistribuţie şi scădere a nivelurilor plasmatice şi tisulare ale respectivelor toxine. Îndepărtarea toxinelor hepatice cu ajutorul sistemului MARS are scopul de a stabiliza funcţia hepatică permiţând regenerarea hepatocitului.

Principiul sistemului MARS

Sângele pacientului intră în contact cu o soluţie de albumină umană 20% prin intermediul unei membrane semipermeabile cu grosime de 100 nm, situată la nivelul unor capilare asemănătoare celor folosite în hemodializă (fig.2).

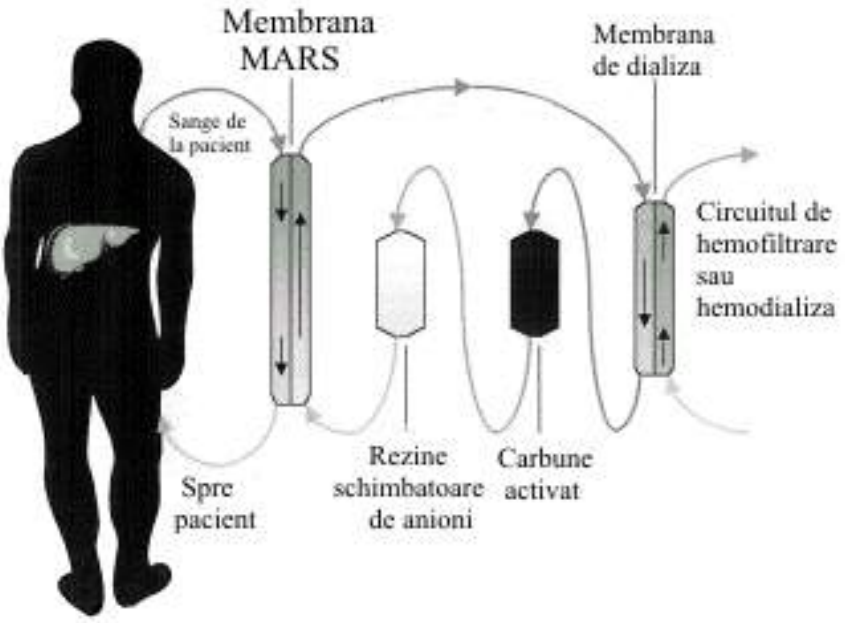


Fig. 2. Schema sistemului MARS (*după Jalan et al., 2004***)**

Toxinele legate de proteinele plasmatice sunt transferate în sensul gradientului de concentraţie existent între compartimentul sanguin şi soluţia de albumină. Datorită structurii asimetrice a porilor filtrului MARS moleculele de albumină din lichidul de „dializă albuminică" sunt capabile să treacă prin permeaţie în peretele membranei, fiind reţinute în porţiunea internă a membranei, care prezintă pori de dimensiuni mai reduse şi se află în proximitatea compartimentului sanguin. Astfel, la acest nivel are loc o interacţiune intensă între moleculele de albumină cu situs-uri de legare libere din circuitul de „dializă albuminică" şi albumina încărcată cu toxine hidrofobe din plasma sanguină. Rezultă un ultrafiltrat primar ce conţine toxine hidrosolubile precum şi albumină încărcată cu toxine hidrofobe preluate din circuitul sanguin, care este trecut într-un circuit secundar închis cuplat în serie cu circuitul sanguin. Circuitul secundar conţine un filtru obişnuit de hemodializă, un cartuş de cărbune activat şi o coloană cu răşini schimbătoare de ioni, cu rol de a reţine substanţele hidrosolubile, respectiv de a regenera albumina „pură". Se substituie astfel atât funcţia hepatică, cât şi cea renală.

Indicaţiile terapiei cu sistemul MARS

1. Insuficienţă hepatică acută;
2. Insuficienţă hepatică cronică acutizată;
3. Insuficienţă hepatică post-transplant;
4. Hepatită alcoolică severă;
5. Prurit secundar colestazei severe;
6. Intoxicaţii acute cu susbtanţe care se leagă de proteinele plasmatice.

Contraindicaţii relative:

1. Coagulopatie progresivă ce indică o coagulare intravasculară diseminată (CID).
2. Sepsis necontrolat.
3. Sângerare necontrolată.

De monitorizat în timpul procedurii:

1. Electroliţii, inclusiv fosfaţii, magneziul şi calciul.
2. Coagularea (pentru a surprinde o eventuală CID).
3. Nivelul snguin al medicamentelor.

Complicaţii

1. Trombocitopenie.
2. Scăderea tensiunii arteriale (rar).
3. Sângerare necontrolată (rar, în unele studii).

HEMOPERFUZIA (HP)

Hemoperfuzia este metoda de epurare care presupune pasajul sângelui, prin pompare, printr-un dispozitiv („cartuş") conţinând particule de cărbune sau răşini neionice (amberlit XAD4) acoperite cu diverşi polimeri, pentru a preveni în special complicaţiile de tip embolic.

Caracteristicile care condiţionează eficienţa hemoperfuziei:

1. Toxicul să fie adsorbabil pe cărbune activat.
2. Volum aparent de distribuţie redus (< 1 1/kgc).
3. Legare redusă de albuminele plasmatice.
4. Concentraţia plasmatică.
5. Distribuţie monocompartimentală.
6. Clearance endogen scăzut (< 4 ml/min/kgc).

7. Debitul fluxului sângelui (în jur de 300 ml/min).

Indicaţii: Intoxicaţiile cu:
1. Barbiturice cu durată scurtă de acţiune.
2. Sedativ-hipnotice nebarbiturice (glutetimidă, meprobamat).
3. Compuşi cu efecte toxice tardive.
4. Teofilină.
5. Disopiramidă.
6. Salicilaţi.
7. Fenitoină.
8. Cloramfenicol.
9. Carbamazepina.

Contraindicaţii
1. Stările de şoc.
2. Coagulopatiile (contraindicaţia heparinizării).

Complicaţii
1. Citopenii - trombocitopenie (reducerea cu cca. 30%), leucopenie.
2. Hemoragie consecutivă heparinizării.
3. Embolie gazoasă.
4. Scăderea glicemiei şi calcemiei.
5. Hipotensiune arterială moderată.
6. Rar hipotermie.
7. Risc de infecţii.

EXSANGUINOTRANSFUZIA (ET)

Exsanguinotransfuzia, respectiv înlocuirea sângelui intoxicatului cu sânge proaspăt, se preconizează potenţial în methemoglobinemia gravă, la pacienţii care nu răspund adecvat sau nu tolerează albastrul de metilen. În alte tipuri de intoxicaţii, această metodă, utilizată rar, nu poate fi creditată cu o eficienţă semnificativă, documentată. De asemenea se recomandă pentru cazurile de hemoliză masivă toxică (Hb liberă > 1,5 g%).

Indicaţii
1. Hemoliza intravasculară acută toxică.
2. Methemoglobinemii grave, fără răspuns la albastru de metilen.
3. Intoxicaţii acute grave cu clorat de sodiu sau de potasiu, asociate cu hemoliză şi methemoglobinemie.

Complicaţii
1. Risc de infecţii.

HEMOFILTRAREA

1. Hemofiltrarea atrio-venoasă continuă (HAVC).
2. Hemofiltrarea atrio-venoasă continuă cu dializă (HAVCD).
3. Hemofiltrarea venoasă continuă cu dializă (HVCD).

Aspecte farmacocinetice care favorizează hemofiltrarea
1. Greutatea moleculară 10.000 la 40.000, dependent de filtru.

2. Redistribuţia lentă din compartimentul periferic în plasmă.

Indicaţii:

1. Procainamida.
2. Aminoglicozide.
3. Alte câteva.

Complicaţii

1. Sângerare.
2. Risc de infecţii.
3. Repleţie necorespunzătoare a fluidelor şi electroliţilor.

Pentru toate aceste metode de epurare extracorporeală sunt de precizat unele aspecte:

1. Presiunea sanguină redusă face procedeul relativ ineficient.
2. Anticoagularea este necesară de obicei pentru toate, cu excepţia ET.
3. Alternative la anticoagularea pacientului: anticoagulare regională cu citrat sau protamină, posibilă pentru HD; anticoagularea regională cu heparină a cartuşului HP este posibilă dacă nu este de dorit o anticoagulare completă.
4. Sunt disponibile unele hemofiltre care nu necesită anticoagulare.

DIALIZA PERITONEALĂ

Dializa peritoneală se efectuează prin introducerea unui lichid steril în cavitatea peritoneală, care este evacuat ulterior, după un timp în care se produc schimburi la nivelul membranei peritoneale. Se plasează un cateter ce traversează peretele abdominal. Se folosesc pungi de 2 litri, fiind necesare 4 pe zi, zilnic. Umplerea abdomenului se realizează manual, prin gravitaţie, sau folosind un dispozitiv automat. Dializa peritoneală este rar indicată în intoxicaţiile acute, niciodată când hemodializa este disponibilă.

PLASMAFEREZA

Plasmafereza este de actualitate datorită noilor instalaţii automate care separă plasma de elementele figurate pe care le reintroduce în organism (completându-se volumul cu cristaloizi sau cu soluţii de proteine) şi prin faptul că se poate aplica în intoxicaţii acute simple sau polimedicamentoase. Spre deosebire de hemodializă şi hemoperfuzie, plasmafereza se utilizează pentru toxicele legate într-o proporţie majoră de albuminele plasmatice, care au un volum redus de distribuţie şi nu sunt dializabile sau hemoperfuzabile. Efectele nedorite sunt reduse în comparaţie cu alte metode de epurare extracorporeală.

OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ

Oxigenoterapia hiperbară este considerată, prin mecanismele puse în joc în anumite intoxicaţii, drept o metodă de creştere a vitezei de eliminare a toxicului.

Timpul de înjumătăţire a carboxihemoglobinei scade de la 250 minute în aer atmosferic la 47 minute la de oxigen 100% şi la 22 minute la administrarea de oxigen hiperbar la 2,5 atmosfere. Cu toate acestea, complicaţiile neurologice şi psihiatrice cunoscute se menţin într-o proporţie similară cu cea înregistrată la cei la care s-a administrat oxigen 100% la presiunea atmosferică (hipoxia gravă determină rapid leziuni nervos centrale ireversibile, neinfluenţate de terapia ulterioară).

Indicaţii

1. Intoxicaţiile cu oxid de carbon (cu carboxihemoglobină peste 40%)
2. Coma oxicarbonică.
3. Gravide cu carboxihemoglobină peste 20%.
4. Intoxicaţiile cu cianuri.
5. Intoxicaţiile cu hidrogen sulfurat.

Complicaţii

1. Ruptura traumatică a timpanului.
2. Sinuzita acută.
3. Nevrita optică.
4. Pneumotorax.
5. Explozia, incendiul.
6. Toxicitatea oxigenului.
7. Convulsii.

4. Antidotismul în intoxicaţiile acute

Sensul comun al noţiunii de antidot vizează un agent care neutralizează (în sens larg) o otravă sau îi diminuează efectele. Antidotul acţionează ca un compus care diminuează sau anulează efectele toxicului, acţionând la diverse niveluri ale secvenţelor declanşate de interacţiunea toxic-organism (soldate cu efectul toxic) sau previne declanşarea acestor secvenţe, împiedicând geneza efectelor toxice.

Efectele antidoturilor pot fi cu viză toxocinetică cum ar fi scăderea biodisponibilităţii toxicului, redistribuţia celulară a toxicului în organism, promovarea eliminării toxicului sub formă neschimbată, încetinirea unei metabolizări ce transformă toxicul în produşi activaţi şi accelerarea metabolismului inactivator al toxicelor. Altă acţiune vizează un efect toxodinamic, precum deplasarea toxicului de pe un receptor, scurtcircuitarea legăturii toxic-receptor şi corecţia efectelor perierice ale toxicului (fig.3).

Contrar aparenţelor, terapia antidotică specifică este redusă, practic restrânsă la aproximativ 5% dintre intoxicaţii. Antidoturile nespecifice se utilizează într-un număr semnificativ de intoxicaţii. Un loc important în intoxicaţiile cu compuşi deprimanţi îl ocupă, triada: naloxonă, glucoză, tiamină, cu condiţia (pentru glucoză) determinării prealabile a glicemiei. Administrarea antidoturilor nu se efectuează fără discernământ.

Unele antidoturi generează efecte adverse serioase şi este necesară o evaluare a raportului risc-beneficiu. În multe intoxicaţii clinice este necesară o monitorizare atentă a efectelor antidotului în strânsă corelaţie cu evoluţia clinică, timpul de înjumătăţire a antidotului fiind adesea mai redus decât al toxicului (naloxonă, flumazenil).

Alteori, eficienţa antidotică impune menţinerea unei concentraţii adecvate a antidotului (etanol în intoxicaţiile acute cu metanol sau etilenglicol) sau apariţia unei simptomatologii ce sugerează o uşoara intoxicaţie cu antidot (atropina, de exemplu, se dozează după criterii clinice de atropinizare netă şi nu doar simpla redresare a simptomatologiei muscarinice).

Clasificarea antidoturilor se poate realiza după diverse criterii, dar cel mai adecvat este cel al mecanismului de acţiune (tabel 2, 3).

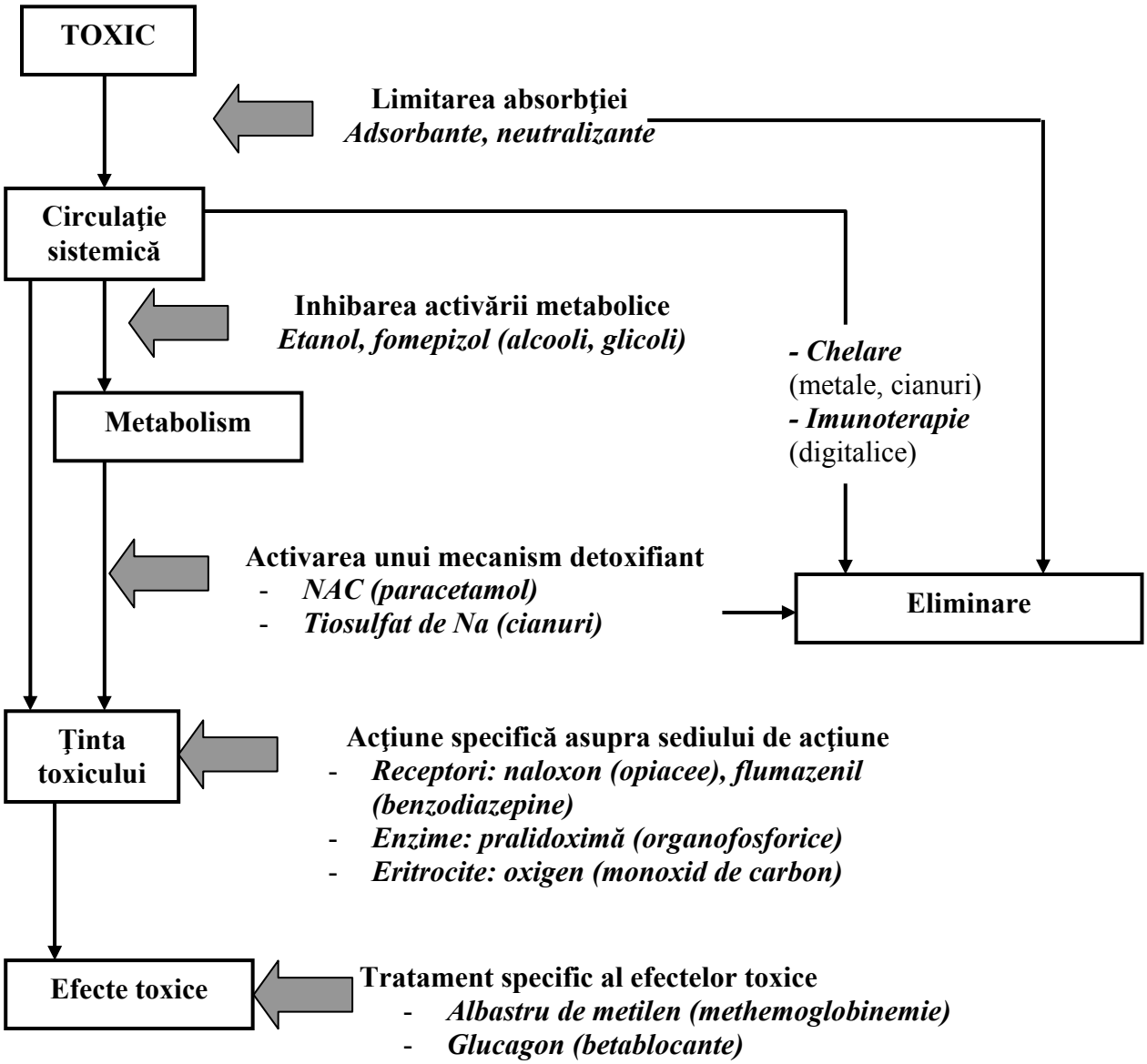


Fig.3. Mecanisme şi niveluri de acţiune ale terapiei antidot *(după Hanna&Danel)*

Tabel 2. Clasificarea antidoturilor în funcţie de mecanismul de acţiune

Antidot	Mecanism de acţiune	Intoxicaţia cu
Atropina (receptor muscarinic); Naloxona (receptori opiacei); Noradrnalina (receptori alfa); Flumazenil (receptori benzodiazepinici); Betablocante; Betamimetice; Oxigen.	Antagonism competitiv la nivelul receptorului	Ciuperci - Inocybe, Clitocybe, Amanita muscaria (muscarina); Organofosforice; Carbamaţi; Morfinice; Fenotiazine; Benzodiazepine; Adrenergice directe (salbutamol) şi indirecte (teofilină); Betablocante; Monoxid de carbon, cianuri.
Glucagon	Antagonism necompetitiv (funcţional)	Beta-blocante adrenergice
Săruri de calciu	Chimic - Precipitarea	Acid oxalic (oxalat dc calciu) Acid fluorhidric (fluorură de calciu)
Deferoxamina; EDTA Na_2Ca; DMP; Penicilamina.	Chimic - Chelarea	Fe; Pb, Cd, Cu, Zn; Arsenic; Cu, Pb, Hg, As, Bi.
Albastru de metilen	Chimic - Reducerea	Methemoglobinizante
Protamina	Chimic - Electrostatic	Heparină
Apă	Fizic: diluţie	Ingestie de alcaline, acizi.
Cărbune activat	Fizico-chimic: adsorbţia	Fenobarbital
Antivenin; Anticorpi specifici pentru digoxină.	Neutralizare tip antigen-anticorp	Tratamentul muşcăturilor de şerpi veninoşi, scorpioni; Intoxicaţia cu digoxină
Pralidoxima, Obidoxima	Reactivarea enzimatică	Organofosforice
Preparate pure de colinesteraze Donori de grupări tiolice (acetilcisteina, cisteamina, metionina, etiofos).	Compensarea deficitului endogen	Organofosforice Paracetamol Tetraclorură de carbon.
Etanol	Blocarea genezei de metaboliţi toxici	Metanol Etilenglicol
Compuşi mcthemoglobinizanţi (nitraţi)	Geneza de compuşi cu afinitate superioară pentru toxic	Acid cianhidric, cianuri Hidrogen sulfurat

Tabel 3. Antidoturi uzuale

Denumirea (DCI)	Forme de prezentare	Cale	Doza	Indicaţii	Precauţii
Acid ascorbic	Fiole 500, 1000 mg	i.v.	1-4 g, repetată la nevoie	Methemoglobinizante; crom hexavalent	
Acid dimercaptosuccinic	Gelule 200 mg	p.o.	30 mg/kg/zi, 5 zile; maxim 1,8 g/zi.	Pb, Hg, antimoniu, arsenic	
Adrenalină	Fiole 0,25 mg/1ml sau 0,5 mg/1 ml (1/10.000)	s.c., p.i.v.	0,5-1 ml la 5-10 min; 1-4µg/kg/min	Şoc indus de Clorochină, Labetalol, calcium-blocante, anafilaxie.	
Alcool etilic	Fiole 100% 5-10 ml	i.v., p.o.	Atac – 0,8 g/kg i.v. Întreţinere – 0,2 g/kg/oră i.v. oral: doza de saturare 125 ml soluţie 43%, doza de întreţinere - 15 ml/oră.	Metanol, etilenglicol, eteri monoalkilici, dietilenglicol.	
Anticorpi antidigitalici	Fiole 80 mg	i.v.	80 mg/mg de digitală	Digitalice (Digoxin, Digitoxin)	
Atropină sulfat	Fiole 1 mg/1ml	i.v.	2 - 4 mg i.v., se repetă la 10 - 15 minute până la instalarea simptomelor de atropinizare.	Insecticide organofosforice; parasimpatomimetice; Clitocybe, Inocybe (ciuperci).	
Albastru de metilen	Fiole 1% 1 ml	i.v.	1-2 mg/kg/zi lent în 500 ml G 5%, repetat la nevoie la 1 oră	Methemoglobinizante (anilină, nitraţi anestezice locale)	Doze mari i.v. (> 7 mg/kg) pot produce greaţă, vomă, dureri abdominale sau toracice, transpiraţii, confuzie. Poate produce hemoliză la cei cu deficit de G-6-P dehidrogenază şi se recurge la exsanguinotransfuzie. Eliminarea se realizează pe cale renală, administrându-se cu atenţie în disfuncţia renală. Este contraindicat pentru combaterea methemoglobinemiei consecutive nitritului de sodiu ca antidot în intoxicaţia cu cianuri.
Calcium-edetat de Na	Fiole 500 mg/ 10 ml	i.v.	0,5-1 g/zi lent , în cure de 5 zile cu pauze de 7 zile	Cobalt, plumb, crom, zinc	

Clorură de calciu	Fiole 10%	p.o., extern	5-10 fiole pe sondă gastrică sau pe piele, în cazul contactului cutanat	Acid fluorhidric şi derivaţi Acid oxalic şi derivaţi	
Gluconat de calciu	Fiole 10% 5-10 ml	i.v.	Variabilă, după calcemie şi ECG; sau 0,2-0,5ml/kg.	Blocante de calciu; Hipocalcemie prin intoxicaţie cu etilenglicol Expunere cutanată la acid fluorhidric - infiltrare locală. Fosfaţi, detartrant.	
Dantrolen	Flacon 20 mg/ 60 ml apă	i.v. p.o.	2,5-10 mg/kg/zi. Pe cale orală (preventiv): 1 - 2 mg/kg corp (maxim 100 mg) de 4 ori pe zi timp de două zile.	Sindrom neuroleptic malign, hipertermie malignă peranestezică; hipertermie toxică (salicilaţi, dinitrofenol, anticolinergice).	
Deferoxamină	Flacon 500 mg /10 ml solvent	p.o., i.v., i.m.	5-10 g p.o. dizolvate în apă şi bicarbonat de sodiu 1%. 15-80 mg/kg/zi în p.i.v. lentă (nu > 15 mg/kg/oră) 2 g x 2/zi sau 90 mg/kg la fiecare 8 ore i.m. Doza maximă este de 6 g /24 ore.	Săruri de fier, aluminiu	Administrarea orală, pentru prevenirea absorbţiei compuşilor cu fier din tubul digestiv, creşte absorbţia Fe, ca urmare a formării ferioxaminei. Cărbunele activat adsoarbe complexul ferioxamină. Administrarea rapidă i.v. produce înroşire, eritem, urticarie, hipotensiune şi şoc. Se impune monitorizarea T.A. în timpul p.i.v..
Dimercaprol	Fiolă 200 mg/2ml	i.m. profund	3 –5 mg/kg/inj.i.m. ziua 1-2: 1 inj. la 4 ore ziua 3: 1 inj. la 6 ore ziua 4-10: 1 inj. la 12 ore Doza totală max: 300 mg/inj.	Derivaţi de As, Pb, mercur anorganic, Au. Terapia adjuvantă în encefalopatia acută saturnină. Posibilă utilitate în intoxicaţia cu antimoniu, Bi, Cr, Ni, Cu, Zn, tungsten.	Consecutiv injectării - hipertensiune, tahicardie, care pot dura cateva ore. Administrat cu prudenţă la hipertensivi. Administrare i.m. profund datorită durerii locale pe care o produce şi tendinţei de a genera abcese aseptice. Are potenţial nefrotoxic. Contraindicat la cei cu disfuncţie hepatică, în intoxicaţia cu plumb şi cadmiu la adult.
Dobutamină	Flacon 250 mg	i.v. lent	1-10 μg/kg corp/min, p.i.v. continuă	Betablocante, calcium-blocante	În p.i.v. cu G5%, sub monitorizarea TA, puls.

Dopamină	Fiole 50 mg/10 ml	p.i.v.	1-5µg/kg/min - creşte contractilitatea şi frecvenţa cardiacă şi fluxul sanguin renal şi mezenteric. >10-20 µg/kg/min -efect vasopresor.	Antagonizează nespecific scăderea debitului cardiac şi a TA prin mecanisme toxice.	Debutul acţiunii după administrare i.v.: 5 minute; durata acţiunii: < 10 minute.
Diazepam	Fiole 10 mg	i.v., i.m.	5 - 10 mg i.v., repetabil la 10 - 15 minute până la maxim 30 mg. Intoxicaţia cu clorochin - 1 mg/kg.	Anticonvulsivant uzual. Antidot în intoxicaţia cu organofosforice (după Atropină şi reactivatorii de colinesterază), cu clorochin, sindrom de sevraj la etilici.	În intoxicaţia cu clorochin (cardiotoxicitate) dozele de diazepam recomandate sunt neobişnuit de mari şi se administrează după I.O.T. şi ventilaţie mecanică.
Etilendiamintetraacetatul disodic monocalcic EDTA		i.v.; i.m.	20 - 30 mg/kg/zi (1000 - 1500 mg/m^2/zi) în 3 prize, timp de 5 zile.	plumb, cadmiu, cupru şi zinc.	Administrarea de fluide în cantităţi adecvate, pentru a evita posibila necroză tubulară renală reversibilă. Administrarea prelungită poate genera deficit de zinc şi vitamina B6 în organismul respectiv. Administrarea i.v. rapidă poate genera hipertensiune intracraniană. Administrarea i.v. se efectuează cu soluţii diluate, respectiv în concentraţie de 2-4 mg/ml, în 1 - 2 ore.
Fericianură ferică	Bidon 1 Kg, cp. 500 mg	p.o.	250 mg/kg/zi	Thalium	
Flumazenil	Fiolă 1 mg şi 0,5 mg	i.v.; p.i.v.	0,3 mg în bolus apoi 0,1 mg la fiecare 3 minute, doza max. 2mg.	Benzodiazepine	La injectarea rapidă poate genera greaţă, vomă, anxietate, palpitaţii.
Folinat de calciu	Fiole 5 mg/2 ml sau flacon 50 mg	i.m., i.v.	50-200 mg/zi	Antifolice (Metotrexat), pyrimetamină	
Glucagon	Flacon 1 mg, 1ml solvent	i.m., s.c., i.v.	1-2 mg i.v. şi apoi p.i.v. continuă; sau 50 - 150 µg/kg într-un minut apoi p.i.v. 1-5 mg/oră.	Hipoglicemiante, insulină, betablocante	Consecutiv administrării pot apare greaţă, vomă, hiperglicemie, reacţii de hipersensibilizare.
Glucoză	Flacoane 5%-10% - 250, 500 ml; fiole 33% - 10 ml	i.v.	În urgenţă G33% 5-20 fiole, apoi p.i.v. cât e nevoie	Hipoglicemii date de alcool, sulfamide hipoglicemiante, insulină.	
Hidroxicobalamină	Flacon 2,5 g	i.v.	70 mg/kg	Intoxicaţii cu cianuri	

Izoprenalină	Fiole 8 mg/4 ml	p.i.v.	p.i.v. cu G5% sub control ECG	Betablocante	
4-Metilpirazol	Flacon 100 mg/20 ml	p.o., i.v.	p.o. - 15 mg/kg imediat apoi 5 mg/kg după 12 ore, apoi 10 mg/kg la fiecare 12 ore; i.v. – 10 mg/Kg la 12 ore până la dispariţia toxicului din plasmă.	Etilenglicol	
Magneziu sulfat	Fiole 15%/10, 20 ml	p.o.	5-10 g p.o. apoi 10 l din soluţia 5%		
N-acetilcisteină	Fiole 2g/10 ml, fiole 5g/25 ml, granule sau pudră 200mg	p.o., i.v.	p.o.- 140 mg/kg, doză de atac, apoi 70 mg/kg, la 4 ore; i.v.- 150 mg/kg în 1 oră, 50 mg/kg în 4 ore, 100 mg/kg în 20 ore	Paracetamol, Tetraclorură de carbon	Administrată preferabil în 8-12 ore de la ingestie. Cărbunele activat nu se administrează concomitent.
Naloxon	Fiole 0,4 mg/1ml	i.v., s.c., i.m., pe sonda endotra heală	0,4 mg, repetat; 5 mg, pentru combaterea supradozării cu pentazocină, propoxifen	Morfină şi derivaţi, opioizi sintetici	Poate produce sindrom de abstinenţă la pacienţii dependenţi.
D-Penicilamină	Cp.300 mg	p.o.	1 g/zi, 5 zile, sau 15-40 mg/kg/zi, până la 1 - 2 g fracţionat în 4 prize, pe stomacul gol.	Arsenic, cupru, plumb, mercur, şi bismut.	Contraindicată la pacienţi alergici la penicilină. Absorbţia este redusă în prezenţa alimentelor, sărurilor de fier, antiacidelor. Se administrează concomitent piridoxină 10 - 25 mg/zi, pentru a preveni efectele inhibitorii asupra enzimelor piridoxal-dependente.
PPSB	Fracţiune liofilizată, solvent 10 ml	i.v. lent	1-3 flacoane	Anticoagulante antivitamine K, corecţia urgentă a tulburărilor de coagulare	
Pralidoximă (Contrathion)	Flacon 200 mg/10 ml solvent	i.v. lent	25 - 50 mg/kg, respectiv 1 - 2 g pe cale i.v. în 5 - 10 min. Repetarea dozei la 6 - 8 ore, timp de 24 de ore uzual, sau câteva zile în intoxicaţiile grave cu compuşi liposolubili.	Organofosforice, Parathion	Este eficientă în primele 24 de ore după expunerea la organofosforice. Administrarea rapidă i.v. produce tahicardie, rigiditate musculară, blocaj neuromuscular, hipotensiune ş1 laringospasm, corelate cu doza şi viteza de administrare.
Propranolol	Fiole 5 mg/5 ml	i.v. foarte	Atac- 2,5 mg în G5% în 30 minute, întreţinere – 5-10	Tricloretilen, teofilină, betamimetice	

		lent	mg/zi în p.i.v.		
Protamină sulfat	Fiole 10.000 UAH 10 ml	i.v.	1 ml neutralizează 1000 UI de heparină;	Heparină	50 mg i.v. maxim
Piridoxină (Vitamina B6)	Fiole 250 mg	i.v.	1 g de vit.B6 pentru 1 g HIN, sau 5 g în 5 min.	Izoniazidă, hidrazine, crimidine	
Bicarbonat de sodiu	Flacon 8,4% - 125, 250, 500 ml	p.i.v.	250-500 ml în bolusuri de 100-200 ml sau 1-3 mEq/kg pentru a menţine pH-ul sanguin la 7,5.	Tulburări de conducere intraventriculară induse de stabilizantele de membrană; barbiturice; salicilaţi.	
Tiosulfat de sodiu	Sol. 20%; fiole 20%/10 ml	p.o. i.v. lent	Lavaj gastric – până se obţine lichid clar 50 ml sol 20%	Oxidante: permanganat de K, bicromat Intoxicaţii cu cianuri	
Lactat de sodiu	Flacon 11,2%/250 ml	i.v.lent	250-500 ml (max.1l)	Tulburări de conducere intraventriculară induse de stabilizantele de membrană	
Tetracemat dicobaltic (Kelocyanor)	Fiole 300 mg/20 ml	i.v.	2 fiole i.v. rapid, apoi 50 ml sol. hipertonă G20%	Intoxicaţii cu cianuri, cianogeni	Reacţii adverse: edem facial, al gâtului sau laringian, dureri toracice, vomă, diaree, convulsii.
Vitamina K1	Fiole 10 mg/1ml; 50 mg/ml	p.o.; i.v.	Intox. severe – 50-60 mg/zi; medii – 40-60 mg/zi	Anticoagulante antivitamine K	
Antidot complex pentru cianuri		inhalare i.v.	nitrit de amil - 30 secunde - 1 minut la fiecare 3 minute; nitrit de sodiu - 300 mg (10 ml 3%); urmat de tiosulfat de sodiu 12,5 g (50 ml 25%).	Acid cianhidric Cianuri, cianogene Hidrogen sulfurat (numai methemoglobinizanţii nitriţi, fără tiosulfat).	
Atox - antidot complex pentru intoxicaţii cu organofosforice.	Fiole – 10 mg Atropină şi o doză iniţială de reactivator de colinesterază	i.m.	1-2 fiole, maximum 4 fiole/zi	Intoxicaţia cu compuşi organofosforici, inclusiv supertoxici.	
Obidoxima (Toxogonin)	Fiole de 1 ml soluţie 25%	i.v., i.m.	doza unică iniţială de 3-6 mg/kg, respectiv la un adult 0,250-0,500 mg (1-2 fiole); se poate repeta la 1-2 ore interval, fără a depăşi cantitatea totală	paration, paraoxon, DDVP, malation, dipterex	În situaţii de supradozare pot apare fenomene deprimante ale funcţiilor cardio-vasculare, efecte inotrop negative, hipotensiune etc. Contraindicată în intoxicaţia cu anticolinesterazice de tip carbamic (din

			de 0,75-1 g /24 ore (3-4 fiole).		clasa ezerinei şi prostigminei). Nu se asociază cu compuşii fenotiazinici, teofilină, rezerpină, mor-fină etc.
Clorură de amoniu		p.o.; i.v.	2 g la 6 ore, max.12g/zi; 1,5 g soluţie 1 - 2% la 6 ore, max.6 g/zi.	Amfetamine Stricnină Fenciclidină	
Noradrenalina		p.i.v.	4 - 8 μg/min şi poate creşte în funcţie de răspunsul clinic la fiecare 5-10 minute.	Hipotensiunea generată de alfa- blocante adrenergice, deprimante cardiace, venodilatatoare şi în şoc.	Se corectează în prealabil volemia, diselectrolitemia, acidoza sau hipotermia.
Leucovorin (acid folinic)		i.v. i.m.	doza cel puţin egală cu metotrexatul sau 75 mg i.v. şi apoi câte 12 mg la fiecare 6 ore, următoarele 4 doze. Pentru alţi antagonişti de acid folic - 5-15 mg/zi i.m., i.v sau oral, timp de 5 - 7 zile. Metanol (adulţi şi copii) - 1 mg/kg (până la 50-70 mg) i.v. la fiecare 4 ore, total 2-3 doze.	Metotrexat, trimetoprim şi alţi antagonişti ai acidului folic (inhibitori ai dihidrofolatreductazei); de asemenea este antidot alternativ (la acidul folic) în intoxicaţia cu metanol.	In intoxicapa cu metotrexat: administrare cat mai precoce

5. Terapia de susţinere

Reprezintă etapa de menţinere şi consolidare a efectelor terapiei antidotice şi de reechilibrare complexă funcţională. Este apanajul terapiei intensive, cu competenţă şi dotări specifice. Vizează:

- Monitorizarea şi menţinerea funcţiilor vitale.
- Menţinerea terapiei antidotice conform specificului intoxicaţiei.
- Reechilibrarea hidro-electrolitică, acido-bazică, calorică şi metabolică.
- Tratamentul complicaţiilor (hiper- sau hipotermie, convulsii, edem cerebral, rabdomioliză edem pulmonar, insuficienţă renală, hepatică).

Indicaţiile de internare în serviciul de terapie intensivă

1. Depresia respiratorie ($PaCO_2 > 45$ mmHg).
2. Necesitatea intubaţiei oro-traheale.
3. Convusii induse toxic.
4. Tulburări de ritm cardiac.
5. Durata QRS $\geq$ 0,12 secunde.
6. Tensiunea arterială sistolică < 80 mmHg.
7. Bloc atrioventricular grad 2 sau 3.
8. Edemul pulmonar indus toxic.
9. Pacient care nu răspunde la stimuli verbali sau GCS < 12.
10. Nevoia de dializă de urgenţă sau hemoperfuzie.
11. Acidoză metabolică progresivă.
12. Intoxicaţie cu antidepresive sau fenotiazine cu semne anticolinergice de cardiotoxicitate.
13. Hiperkaliemia severă.
14. Alterări importante în temperatura corpului (hiper/hipotermie sau sindromul neuroleptic malign).
15. Nevoia de perfuzie continuă cu Naloxon, administrarea anticorpilor anti-digitală (intoxicaţia digitalică), administrarea antiveninului (muşcăturile de şerpi etc.), administrarea de pralidoximă (intoxicaţia cu organofosforice).

DE REŢINUT

1. O midriază bilaterală fixă poate fi datorată intoxicaţiei şi nu semnifică moartea creierului.
2. În prezenţa unei cianoze suspicionaţi:
   - ♦ Methemoglobinizant;
   - ♦ Căderea posterioară a limbii.
3. Orice tentativă autolitică trebuie spitalizată chiar şi în cazul în care unicul risc îl reprezintă recidiva.
4. În caz de leziuni oftalmologice tratamentul se face în colaborare cu specialistul oftalmolog.
5. Lavajul gastric este recomandat să fie precedat de vărsătură în cazul ingestiei de alimente în particule mari care bănuim că nu au fost digerate (ele pot obtura, înfunda sonda de lavaj).
6. Lavajul gastric este cea mai eficientă metodă de decontaminare în cazurile de intoxicaţie acută prin ingestie. Din experienţa clinicii noastre, lavajul gastric are efect benefic chiar dacă timpul scurs de la producerea intoxicaţiei este de peste 1 oră (bineînţeles eficienţa devine maximă cu cât timpul este mai mic).
7. În intoxicaţiile severe introducerea de adsorbanţi şi neutralizanţi se repetă la 3 ore până la apariţia lor în materiile fecale.
8. Când nu se poate preciza calea de pătrundere a toxicului măsurile de eliminare a acestuia sunt cele pentru calea respiratorie, cutanată şi părul capului, digestivă.

Bibliografie

1. Bologa Cristina, Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Caruana DS, et al: Cocaine-packet ingestion: Diagnosis, management, and natural history. Ann Intern Med 100:73-74, 1984.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Foxfort R, Goldfrank L: Gastrotomy: A surgical aproach to iron overdose. Ann Emerg Med 14:1223-6, 1985.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Goodman&Gilaman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
7. Hanna J. Danel V. - Antidotes, antagonistes et techniques d'épuration en toxicologie, http://www.urgence-pratique.com/2articles/medic/som-art-medical-double.htm
8. Hoffi-nan RS. Smilkstein MR, Goldfrank LR: Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer: A new approach to a common problem. Am J Emerg Med 8:523-527, 1990.
9. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. Gut; 53:890-898, 2004.
10. Lheureux P. - Aide-Mémoire de Toxicologie Clinique, www.emerbel.org/documenten/ amemoiretoxicologie.pdf
11. Mogoş Ghe. - Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
12. Nalbandian H, et al: Intestinal ischemia caused by cocaine ingestion: Report of two cases. Surg 97:374-6, 1985.
13. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, 147-148, 2002.
14. Vance M.V. – General management of the poisoned patient, in Emergency Medicine Plus, The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996.
15. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
16. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
17. *** American Academy of Clinical Toxicology; European association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists - Position Statement: Gastric Lavage, Clin Toxicol; 35(7): 711-719, 1997.
18. *** Management of Drug Overdose and Poisoning, MOH Clinical Practice Guidelines, 2/2000, Published by Ministry of Health, Singapore, 2000.
19. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.

PARTEA a II-a

INTOXICAŢII MEDICAMENTOASE

Capitolul 6. INTOXICAŢIILE CU MEDICAMENTE TRANCHILIZANTE, SEDATIVE ŞI HIPNOTICE

Laurenţiu Şorodoc

Definiţie*:* Medicamente psihotrope ce produc somn (efect hipnotic), linişte psihicã, reducerea reactivitãţii emoţionale şi afective, diminuarea activitãţii psiho-motorii (efecte sedative) şi atenuarea stării de anxietate (efect tranchilizant).
Mecanism general de acţiune: depresia SRAA (sistemul reticulat activator ascendent), cortexului cerebral şi a cerebelului (substanţe depresante ale sistemului nervos central).
Diagnostic pozitiv general în caz de intoxicaţie sau supradozaj cu substanţe deprimante ale sistemului nervos central:

1. Anamneza pacientului sau date de la anturaj.
2. Tabloul clinic - toxsindroame.
3. Examenul toxicologic al urinii, al conţinutului gastric şi al sângelui.

I. TRANCHILIZANTELE

Definiţie: Medicamente **anxiolitice** (reduc starea de tensiune psihicã mai selectiv decât sedativele).
Anxietatea (lat. anxietas = nelinişte) este definită ca o ,,stare afectivă patologică caracterizată prin nelinişte psihomotorie, teamă nedesluşită, fără obiect, sau legată de presupunerea posibilităţii unui pericol iminent sau insucces.” *(Dictionar medical vol.I, p.113, Ed. Medicală 1970, Bucureşti)*
Tulburările anxioase pot fi clasificate din punct de vedere al severităţii şi cauzelor favorizante, în:

- Generalizate.
- Induse de stres.
- Reacţii de panică.
- Fobii.

- Stări anxioase secundare unor boli somatice.
- Stări anxioase ce însoţesc o altă patologie psihică.
- Tulburări anxioase induse de medicamente, droguri sau alcool.

Incidenţa intoxicaţiilor acute: Tranchilizantele ocupă **primul loc în cadrul intoxicaţiilor voluntare !**

Clasificare. Date despre toxice

1. Derivaţi de difenilmetan: **Hidroxizinum**
   - *Atarax*, compr. 10mg, 25mg (cutie cu 25 buc.); sirop 10mg/5ml.
   - *Hidroxizin* drajeuri 10mg, 25mg.

Proprietăţi ***anxiolitice***, sedative (slabe, doar la doze mari), antiemetice, miorelaxante, anticolinergice (slabe), antispastic, şi antihistaminice.

Indicati in nevroze, distonie vegetativă, sdr. climacteric, dermatoze pruriginoase cu componentă psihoafectivă importantă.

Timp scurt de acţiune (6-8 h), absorbţie intestinală rapidă şi metabolizare hepatică completă. Depresia marcată a SNC apare doar la doze mari sau în combinaţii.

2. **Carbamaţi** (propandioli)
   - **Meprobamatum:** *Meprobamat* compr. 400 mg (flac. cu 50 buc.)
   - *Andaxin, Equanil, Meprotan, Pertranquil, Tranquilan*

În doze terapeutice (400-1600 mg/zi, fracţionat), au proprietăţi anxiolitice (mai slabe decât ale benzodiazepinelor), sedative, miorelaxante (slabe), inductor enzimatic (moderat).

Indicaţi în stări anxioase, insomnie, sdr. pshihovegetativ, sdr. de abstinenţă la alcoolici şi morfinomani, contractură musculară reactivă.

Timp mediu de acţiune: 6-16 h, concentraţia plasmatică maximă: 1-3 h, metabolizare majoritar hepatică.

Toxice *dializabile* în caz de a) stare clinică precară, b) doze mari ingerate, c) nivelul carbamaţilor plasmatici > 200 mg/l. Ingestia in doze mari poate determina formarea de agregate gastrice (benzoari), responsabili pentru evoluţia clinică în „trei timpi" (comă, trezire, comă). Endoscopia gastrică intervenţională este necesară in caz de evoluţie prelungită sau fazică.

Doza toxică la adulţi: 4g (10 compr); la copii: 50 mg/kgc !

Intoxicaţia acută comportă în primul rând riscul de ***comă cu colaps*** (şoc cardiogen sau vasoplegic) şi ***deprimare respiratorie***:

A) Coma este similară celei din intoxicaţia cu barbiturice (calmă, prelungită 24-72 h, asociată cu hipotonie, hiporeflexie şi posibil hipotermie).
B) Vasoplegia şi cardiodepresia apar la doze mari, dar monitorizarea presiunii arteriale şi a ECG este obligatorie.
C) Alte posibile manifestări severe: edem pulmonar acut, aritmii, ***convulsii***, stop respirator.

Tratamentul este epurator (lavaj gastric în primele 12 h, cărbune activat 40g apoi 20 g la 6 h, eventual endoscopie), suportiv şi simptomatic, fără antidot, necesitând deseori internarea în compartimentul de ATI.

3. **Benzodiazepine tranchilizante**:
   - **Diazepanum:** *Diazepam* compr: 2mg, 10mg, *Valium* compr. 2mg, 5mg, 10mg.
   - **Clordiazepoxidum:** *Napoton* draj. 10mg**,** *Librium* draj. 5mg, 10 mg.
   - **Medazepamum**: *Rudotel* compr. 10mg, *Nobrium* caps. 10mg, *Medazepam* compr. 10 mg, *Glorium* caps. 5mg, 10mg, *Awepam* compr.10mg, *Ansilan* compr.10mg.
   - **Oxazepamum:** *Oxazepam* compr. 10mg.
   - **Lorazepamum:** *Lorans* compr. 1mg, 2,5mg, *Lorivan* compr. 1mg.
   - **Bromazepamum**: *Calmepam* compr. 3mg.

- **Alprazolamum:** *Xanax* compr. 0,25mg. 0,5mg, 1mg.
- **Chlorazepate dipotassium:** *Tranxene* caps. 5mg, 10mg.

4. Derivaţi de azaspirodecanedione: **Buspironum –** *anxiolitic de generaţia a II-a*
   - *Stressigal* compr. 10mg.
   - *Tensispes* compr. 10mg.
   - *Buspar*

Sunt consideraţi în prezent medicaţia de preferat în tratamentul tulburărilor anxioase generalizate. Diferă de benzodiazepine atât structural cât şi farmacologic, evitând multe din efectele secundare ale acestora. Mod de acţiune: legare presinaptică de receptorii serotoninici 1A ($5\text{-}HT_{1A}$) din hipocamp, neocortex şi nucleii dorsali ai rafeului (agonişti slabi ai $5\text{-}HT_{1A}$).

Caracteristici farmacologice: Acţiune anxiolitică fără sedare sau efect hipnotic. Nu au efect de potenţare a acţiunii alcoolului şi benzodiazepinelor în depresia activităţii SNC. Nu determină toleranţă sau dependenţă încrucişată cu benzodiazepinele. Exercită şi efecte antidepresive. Efecte secundare minime. Risc redus de dependenţă.

INTOXICAŢIA CU BENZODIAZEPINE ŞI DERIVAŢI

Definiţie: Compuşi cu nucleu benzodiazepinic, având efecte tranchilizante, sedative şi hipnotice, unele dispunînd şi de acţiune miorelaxantă sau anticonvulsivantă (diazepam, clonazepam).

Incidenţă

Intoxicaţiile cu benzodiazepine deţin primul loc ca incidenţă, mai ales în ţările industrializate. O statistică pe 3391 de pacienţi internaţi pe parcursul anului 1997 în Clinica de Toxicologie a Spitalului de Urgenţe Bucureşti (Prof. Dr. V.A. Voicu) confirmă prima poziţie (39%) deţinută de benzodiazepine – singure sau în combinaţii medicamentoase – cu o netă preponderenţă la sexul feminin. În 1998 în Statele Unite s-au consemnat 40 004 intoxicaţii cu benzodiazepine, 2,9% situaţii grave, dar cu rată a decesului foarte scăzută (0,1%). Statistic, intoxicaţia este mai întâlnită la persoanele peste 19 ani, în special femei. Bătrânii şi copiii sunt mai sensibili la efectele deprimante ale SNC.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei

În marea majoritate a situaţiilor intoxicaţia este voluntară (tentativă de suicid sau doar mimarea unei tentative), de multe ori în combinaţie cu alte medicamente din aceeaşi clasă farmacologică şi băuturi alcoolice.

Situaţiile de supradozaj sau chiar intoxicaţii accidentale, prin confuzie de medicamente sunt extrem de rare şi determină forme clinice minore, care de regulă nu necesită spitalizare.

Date despre toxic. Rapel fiziopatologic

Farmacocinetică

Absorbţia intestinală este potenţată de gradul de ***lipofilie***, de alcool şi de depleţia gastrică (ex.: diazepamul şi medazepamul se absorb rapid, în timp ce clordiazepoxidul şi lorazepamul foarte lent). Nivelul plasmatic maxim este atins pentru majoritatea compuşilor în 1-3h. Circulă în proporţie de 85-99% legaţi de proteine. Benzodiazepinele trec bariera placentară şi sunt prezente în laptele matern. Difuzează cu uşurinţă în creier. Fenomenul de redistribuţie creier-alte ţesuturi (în special cel adipos) este responsabil pentru terminarea efectului benzodiazepinelor în caz de administrare *per primam*. Administrarea repetată, prin saturarea ţesuturilor, diminuă redistribuţia, astfel că metabolizarea şi epurarea joacă un rol mai important în terminarea efectului. Metabolizarea are loc predominant în ficat, prin oxidare şi/sau conjugare. La bătrâni, hepatici şi prematuri metabolizarea este încetinită, în timp ce la fumători este mai rapidă. Unii compuşi eliberează metaboliţi *activi* care pot avea timp de semi-viaţă mai lung (ex.: medazepamul se transformă succesiv în diazepam, nordazepam şi oxazepam). Eliminarea metaboliţilor este

majoritar renală, dar o cantitate redusă intră în ciclul enterohepatic (reabsorbţia intestinală explică apariţia celui de-al II-lea vârf plasmatic la câteva ore de la ingestie).

Farmacodinamică

Benzodiazepinele potenţează neurotransmisia GABA-ergică la nivelul SNC (în special în cortex, sistemul limbic şi cerebel), determinând astfel ***întărirea unui efect inhibitor*** (Acidul gamaaminobutiric - GABA este principalul neurotransmiţător inhibitor al SNC). Efectul facilitant GABA la nivelul sistemului nervos vegetativ periferic se traduce prin scăderea contractilităţii miocardice şi vasodilataţie (Stroescu p.800). Mecanismul intim de acţiune al benzodiazepinelor implică legarea de receptori specifici (tip 1 şi tip 2) organizaţi în complexe receptoare supramoleculare, împreună cu receptorii pentru GABA şi canalele membranare pentru ionii de clor. Stimularea receptorilor benzodiazepinici determină favorizarea legării GABA de propriul receptor şi influx de clor prin deschiderea canalelor membranare (hiperpolarizarea membranei neuronale), ambele mecanisme având efect inhibitor neuronal.

Caracteristici terapeutice ale benzodiazepinelor

- Efect *anxiolitic* prompt. Efect benefic asupra simptomelor ce adesea însoţesc starea anxioasă: emotivitatea, astenia, insomnia, palpitaţiile şi tulburările digestive funcţionale.
- Efect *hipnotic:* induc somn profund, prelungit şi revigorant, cu mărirea pragului de trezire.
- Efect *sedativ:* benzodiazepinele hipnotice în doze mici.
- Efect *miorelaxant:* apare la doze mari, prin deprimarea GABA-mediată a controlului facilitator al sistemului reticulat asupra măduvei motorii (Stroescu, p. 800).
- Efect *anticonvulsivant:* toate benzodiazepinele cresc pragul convulsiv prin inhibarea difuziunii subcorticale a excitaţiilor (GABA-mediată). Diazepam-ul şi clonazepam-ul posedă acţiune anticonvulsivantă marcată, fiind utilizate terapeutic şi în acest scop.
- Benzodiazepinele pot dezvolta toleranţă (doze mari, timp îndelungat), dependenţă (administrare peste 8 luni, în special pentru benzodiazepinele tranchilizante) şi sindrom de abstinenţă.

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică (doze peste 4-10 g ≈ 40 tb.):

1) **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.

2) Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:

- Status pseudo-ebrios (ameţeli, vedere şi vorbire neclară, confuzie, latenţă de răspuns verbal sau motor).
- Somnolenţă, uneori halucinaţii.
- Obnubilare.
- Amnezie.
- Nistagmus.
- Ataxie, hipotonie musculară.
- Uneori agitaţie paradoxală.
- **Comă** (peste 10-15 g) **calmă**, **ROT absente**, lipsă de răspuns la stimuli dureroşi. Uneori, coma este însoţită de convulsii (+ ROT hiperreflective, trismus)
- Midriază (rar miozã). **Reflexe fotomotorii conservate**.

3) **Tulburări cardiovasculare** (în general la doze peste 15-30 g):

- Hipotensiune arterială.
- Tahicardie.
- Semne periferice de şoc : cianozã, rãcirea extremitãţilor, oligoanurie (rar E.P.A.).

4) **Tulburări respiratorii**:

- Deprimarea respiraţiei (acţiune centralã): *diminuarea amplitudinii şi frecvenţei respiraţiilor* – mai puţin intensã comparativ cu intoxicaţia barbiturică.

5) Hipotermie.

Confirmarea paraclinică

- **Detecţia calitativă sau cantitativă** a benzodiazepinelor în ser şi urină – importantă pentru diagnosticul pozitiv şi mai ales cel diferenţial, dar rareori influenţează deciziile terapeutice.
- **ECG:** modificări variate nespecifice (ritm, repolarizare) – în caz de intoxicaţie severă. Monitorizare ECG în condiţii de co-ingestie de antidepresive triciclice.
- **Testele biochimice de evaluare a afectării multisistemice** au importanţă în conducerea tratamentului: glicemie, electroliţi, uree, clearance de creatinină, transaminaze hepatice.
- **Radiografia toracică** este utilă dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
- **Determinarea gazelor sangvine** se face în caz de depresie respiratorie majoră.

Diagnostic diferenţial clinic

1. Hipoglicemia
2. Etilismul acut.
3. Hipo sau hipernatremia.
4. Encefalita, meningita.
5. Accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic.
6. Hematom subdural.
7. Intoxicaţii cu alte medicamente: antidepresive, barbiturice, carbamazepină, clonidină, antihistaminice, etilen-glicol, neuroleptice, oxid de carbon, alte sedativ-hipnotice, opioizi.
8. Come calme de alte etiologii (vezi comele).

Evoluţie şi complicaţii

Evoluţia este favorabilă - majoritatea pacienţilor părăsesc spitalul după 2-4 zile. Cazurile grave se întâlnesc la pacienţii cu etilism acut, asociere de barbiturice, neuroleptice sau antidepresive triciclice, bătrâni, afectare hepatică sau pulmonară preexistentă, severă.

Criterii de externare. Pacienţii pot părăsi spitalul dacă rămân asimptomatici la 6h postingestie (doze reduse, manevre de epurare instituite precoce). Pacienţii comatoşi, instabili hemodinamic sau cu depresie respiratorie se internează în secţia ATI. Externarea din spital are loc când parametri de normalitate s-au menţinut stabili în ultimele 12h.

Complicaţiile sunt reprezentate de:

- Sdr. Mendelson.
- Rabdomioliză.
- Colaps.
- Disfuncţie respiratorie gravă.
- Deces (în rare situaţii, doar la doze mari sau în combinaţii).

Tratament

NESPECIFIC - Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului:

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser glucozat 5% - de aşteptare. În caz de hipotensiune, soluţii macromoleculare şi cristaloide.

3. Oxigenoterapie pe mascã. Dezobstrucţie oro-faringianã.
4. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.
5. Protecţie termicã, termometrizare.
6. *Naloxone 2 mg i.v.*, dacă anamneza şi elementele clinice sunt neclare şi există suspiciunea intoxicaţiei sau co-ingestiei de opioizi.

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   - ⇨ **Spãlãtura gastricã** – de preferat în prima oră post-ingestie, sau în condiţiile co-ingerării unui drog cu potenţial letal.
   - ⇨ **Cărbune activat**, de obicei în doză unică. În primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g). Eventual repetare cu 0,5g/kg.
   - ⇨ **Diurezã osmoticã**: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie), Ser glucozat 10% .
4. Trofice cerebrale:
   - Vit B1, B6, 3-6 f/zi.
   - Piracetam 3-4 f/zi, i.v.. Doza maximă 12 fiole/zi.

SPECIFIC – tratament antidot specific benzodiazepinelor: Flumazenil (ANEXATE)

Caracteristici farmacologice: competitor selectiv al receptorilor benzodiazepinici din complexul receptor GABA-benzodiazepinic. Prezentare: soluţie injectabilă conţinând 0,1 mg flumazenil/ml (cutie cu 5 fiole).

Indicaţii:

- Intoxicaţie benzodiazepinică pură, severă, pacient comatos sau cu depresie respiratorie marcată.
- Utilizarea flumazenil ca test diagnostic pentru detectarea comei benzodiazepinice nu mai este acceptată în prezent, datorită riscului convulsiv şi de potenţare al efectului toxic ale altor posibile droguri co-ingerate.

Protocol de utilizare:

Injectare intravenoasă: **0,2 mg** diluat în clorură de sodiu 0,9%, sau dextroză 5%. Dacă nu se obţine nivelul de conştienţă dorit în 60 de secunde, se repetă **a doua dozã de 0,3 mg** şi apoi **0,1 mg la 2-3 minute** până la doza totală de 3 mg într-o oră. **0,2 mg/orã (0,1-0,4 mg/h) p.i.v. în caz de reapariţie a somnului** (benzodiazepinele au durată de acţiune substanţial mai mare decât flumazenil).

Contraindicaţii:

- co-ingestie de antidepresive triciclice, teofilină (pro-convulsivante) ;
- hipersensibilitate cunoscută la produs;
- terapie benzodiazepinică cronică în doze mari;
- pacienţi trataţi cu benzodiazepine pentru patologii cu risc vital (ex.: hipertensiune intracraniană, status epilepticus).

Precauţii:

- De preferinţă a se evita în timpul sarcinii.
- A se evita administrarea flumazenil în exces, de exemplu până la completa reversibilitate a efectelor benzodiazepinice. Pot apărea palpitaţii, anxietate, agitaţie, greaţă, uneori convulsii.
- Prezenţa tulburărilor de conducere la examenul ECG sugerează co-intoxicare cu alte droguri, posibil antidepresive triciclice, ceea ce impune reconsiderarea indicaţiei de utilizare a flumazenil.

- La pacienţii aflaţi sub tratament benzodiazepinic cronic, administrarea i.v. rapidă poate determina apariţia unui sindrom de abstinenţă (agitaţie psiho-motorie, etc.). În această situaţie se poate administra Diazepam 5mg i.v.
- Dacă după 5 mg nu apare răspuns, cauza deprimării SNC este improbabil a fi cauzată de benzodiazepine.

Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI:

1. În caz de colaps: reumplere vasculară - **soluţii macromoleculare**: Dextran **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale.
2. În caz de hipotensiune persistentă: Dopaminã 10 μg/kg/min p.i.v.
3. În caz de semne de detresă vitală (insuficienţă respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS): **intubaţie oro-trahealã (IOT) + ventilaţie mecanicã.**
4. Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
5. Consult psihiatric, obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT:

1. Asocierea cu alcoolul etilic potenţează efectele deprimante ale benzodiazepinelor.
2. Tratamentul cu Flumazenil este periculos în caz de intoxicaţie mixtă (benzodiazepine şi alte medicamente).

II. HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

Definiţie

Hipnoticele: medicamente care favorizează instalalarea şi creşterea duratei somnului, producând o senzaţie de odihnă şi reînprospătare. Sedativele deprimă activitatea psihică şi motorie.

Incidenţã

Alături de tranchilizante sunt printre drogurile cele mai utilizate în tentativele de suicid.

Clasificare. Date despre toxice:

1. **Barbiturice** (în doze mici provoacă sedare, în doze mai mari au efect hipnotic) – tabel 1.

Tabel 1. Clasificarea barbituricelor după durata de acţiune

Durată scurtă de acţiune - efect în maximum 20 minute, utilizate în preanestezie	**Durată medie de acţiune** - efect în 15-40 minute, persistent până la 6 h, utilizate în insomnii	**Durată lungă de acţiune** - efect după ore de la administrare, dar persistent > 16 h, folosite mai mult ca antiepileptice	**Barbiturice – combinaţii**
Ciclobarbitalum*:* *Ciclobarbital* compr. 200mg **Methohexitalum**: *Brevital* **Thiamylalum**: *Surital* **Thiopentalum**: *Pentothal* fiole 500 mg, 1g, adm. i.v. (efect în 20 s, persistă 20 min.)	**Amobarbitalum**: *Dormital, Amobarbital, Amital, Eunoctal*, compr. 100mg **Secobarbitalum**: *Seconal.* **Nembutal.**	**Phenobarbitalum**: *Fenobarbital* compr. 15mg, 100mg. **Mephobarbitalum**: *Mebaral.*	*Lauronil* (scopolamină bromhidrică 0,6mg şi fenobarbital 100mg). *Extraveral* (extract de valeriană 50mg, extract de Crataegus 30mg, fenobarbital 20mg).

2. **Benzodiazepine sedativ-hipnotice şi derivaţi:**
   - **Nitrazepamum:** *Nitrazepam***,** compr. 2,5 mg,
   - **Midazolamum**: *Dormicum*, compr 7,5 mg, 15 mg.
   - **Cinolazepamum**: *Gerodorm,* compr.40mg.
   - **Flunitrazepamum**: *Rohypnol,* compr. 1mg, 2mg, *Hypnodorm* compr.2mg.

3. **Derivaţi de piperidindione:**
   - **Glutethimidum**: *Glutetimid*, compr. 250mg.
4. **Cyclopirolone:**
   - **Zopliclonum**: *Imovane,* compr.7,5mg.
5. **Imidazolpyridine:**
   - **Zolpidenum**: *Ambiem*, *Stilnox,* compr. 10mg.

Acţiune specifică pe tipul 1 de receptori $GABA_A$ (benzodiazepinele se leagă de toţi receptorii $GABA_A$). Efectele adverse şi toxice sunt doză-dependente, potenţate de alcool şi neuroleptice, dar mai reduse decât la benzodiazepine. ***Intoxicaţiile majore (peste 400mg = 40 compr.) de regulă nu implică riscul vital.*** Efectele zolpidenum-ului sunt antagonizate de flumazenil.

Date de farmacocinetică şi farmacodinamică: Nivel plasmatic maxim: < 1h. Timp de înjumătăţire 2,5h (mai mare la bătrâni). Metabolizare hepatică, eliminare renală (pt. produşii rezultaţi). Efect sedativ şi hipnotic la doze mici (5-10mg). Se consideră că nu produce dependenţă, insomnie de *rebound* sau sevraj.

6. **Monoureide**
   - **Bromizovalum**: *Bromoval,* compr.300mg.

Sedativ şi hipnotic cu acţiune slabă, rapidă şi de scurtă durată. Efecte toxice prin bromura eliberată (bromism): depresie, iritabilitate, erupţii cutanate (bromide). Induce dependenţă.

INTOXICAŢIA CU BARBITURICE

Definiţie: Derivaţi ai acidului barbituric (rezultat din condensarea acidului malonic cu ureea), având acţiune sedativă, hipnotică sau anestezică generală, realizate prin deprimarea SNC.

Incidenţă

A II-a cauză de intoxicaţii acute voluntare medicamentoase. Barbituricele sunt prima clasă de medicamente sedativ-hipnotice descoperită şi la mijlocul secolului XX intoxicaţiile cu aceste droguri se plasau pe primul loc de incidenţă în ţările industrializate.

Benzodiazepinele au înlocuit în mare măsură barbituricele în tratamentul extra-spital, ceea ce a condus la o continuă scădere a numărului de intoxicaţii barbiturice.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei –doza toxică aprox. 500mg:

Tentativă de suicid. Ingestie accidentală, în exces, pe fondul unei stări confuzive sau a toleranţei.

Pragul comatos (determinări serice):

- Fenobarbital – 80-150 mg/l (comă prelungită, 24-72h) [concentraţia terapeutică = 15-25mg/l].
- Ciclobarbital – 10-15 mg/l (comă de scurtă durată)

Mai periculoase sunt barbituricele cu acţiune rapidă sau medie care pot cauza depresii rapide ale funcţiilor vitale (**doza letală**: 1-3 g), faţă de cele cu acţiune lentă (**doza letală** 5-10 g).

Rapel fiziopatologic

Farmacocinetică

Absorbţia digestivă este mai rapidă pentru compuşii cu acţiune scurtă şi medie, având loc în special în stomac, unde pH-ul local o favorizează. Concentraţiile plasmatice maxime pentru fenobarbital se ating la 8h (adulţi) sau 4h (copii). Compuşii lipofilici (efect scurt) penetrează rapid creierul şi alte ţesuturi. Epurare predominant prin metabolizare hepatică pentru compuşii cu efect scurt şi mediu, metabolizare hepatică şi 30% eliminare renală (metaboliţi activi) pentru cei cu efect lung.

Farmacodinamică

Barbituricele deprimă SNC prin facilitarea acţiunii inhibitorii a GABA (neuromediator inhibitor), blocarea receptorilor pentru glutamat (neuromediator excitator) şi deprimarea sistemului reticulat activator ascendent.

Mecanismul molecular de acţiune al potenţării efectului GABA-ergic: barbituricele se cuplează cu locusuri specifice ale complexului supramolecular alcătuit din receptorii benzodiazepinici, receptorii GABA şi canalele membranare pentru clor, determinând influxul prelungit al clorului (prin diminuarea disocierii GABA de receptori), ceea ce conduce la hiperpolarizarea neuronului postsinaptic. La doze mari, barbituricele stimulează receptorii $GABA_A$ direct, chiar în absenţa GABA.

Barbituricele stimulează citocromul hepatic P-450 (creşte cantitatea), enzimele oxidative microzomale, glucuroniltransferaza şi alte enzime microzomale, având ca efect creşterea vitezei de metabolizare a unor medicamente (ex.: acenocumarol, estroprogestative, antidepresive triciclice, glucocorticoizi, chinidină, doxiciclină), compuşi fiziologici şi chiar a însăşi derivaţilor barbiturici.

Caracteristici terapeutice ale barbituricelor

1. Efect *sedativ* – la doze mici. Util în tratamentul sdr. psihovegetativ şi în stările de agitaţie psihomotorie. Sedarea poate fi însoţită de stare de oboseală şi scăderea performanţelor psihomotorii.
2. Efect *hipnotic* – la doze mari. Beneficiul terapeutic este umbrit de dezavantaje notabile: somnolenţă la trezire, sedare reziduală, stare confuzională, sau agitaţie paradoxală.
3. Efect *anticonvulsivant* – mai evident pentru fenobarbital, prin hiperpolarizarea membranei neuronale. Sunt utilizate în tratamentul epilepsiei şi al altor boli convulsive.
4. Efect *anestezic* – barbituricele lipofilice cu durată scurtă şi ultra-scurtă de acţiune (ex. thiopental), datorită penetrării rapide în SNC.
5. Efect *deprimant respirator* – prin acţiune directă asupra centrului respirator medular. Pacienţii cu BPOC sunt mult mai sensibili la acest efect, chiar şi în doze hipnotice.
6. Efect *deprimant cardiovascular* – prin acţiune directă asupra centrului vasomotor medular. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt mai sensibili la acest efect.
7. Efect *inductor enzimatic* hepatic. Asocierea cu alcoolul, prin inducţia reciprocă a enzimelor metabolizante este periculoasă. Risc de accidente hemoragice. Risc de declanşare a crizelor porfirice.
8. Barbituricele dau dependenţă, toleranţă (în special cele cu efect lung) şi sindrom de abstinenţă (nervozitate, insomnie, tremor, apărute la 24-72h de la întreruperea administrării cronice în doze crescute).

Elemente de diagnostic:

Suspiciunea clinică:

1) **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.
2) **Aspect general**: facies congestiv, transpiraţii abundente.

3) **Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:**
   - ⇨ Faza iniţială, precomatoasă („**beţia barbiturică**"): aspect ebrios, vorbire incoerentă, confuzie mintală, incoordonare motorie, agitaţie, dezinhibiţie psiho-motorie, euforie, cefalee, greaţă, vomă, vertij, nistagmus, . Alcoolul potenţează efectul toxic al barbituricelor.
   - ⇨ **<u>Comă liniştită</u>, profundă, prelungită, hipotonică, areflexie osteotendinoasă, reflex fotomotor păstrat, dar diminuat**, cu debut rapid şi durată redusă, după ingestia toxică de barbiturice hipnotice şi cu instalare progresivă în cazul fenobarbitalului.
4) **Tulburări respiratorii**: bradipnee (instalată rapid după ingestia de barbiturice hipnotice), poate progresa până la stop respirator; încărcare traheobronşică (eliminare dificilă a secreţiilor, risc de aspiraţie).
5) **Tulburări cardiovasculare şi renale**: hipotensiune, colaps (rar, ridică suspiciunea de co-ingestie de droguri), oligurie.
6) **Tulburări gastrointestinale**: diminuarea zgomotelor intestinale.
7) **Hipotermie** de cauză centrală (în special în caz de intoxicaţie cu fenobarbital).
8) **Modificări cutanate**: **leziuni buloase ale pielii** cu necroza glandelor sudoripare (palme şi genunchi), apărute la 24 de ore de la ingestie (**bromide**).

Confirmarea paraclinică:

- **Detecţia calitativă sau cantitativă** a barbituricelor în ser şi urină – importantă pentru diagnosticul pozitiv şi mai ales cel diferenţial. Examenul toxicologic cantitativ este în mod particular important pentru fenobarbital (efect lung, comă prelungită), permiţând orientarea tratamentului (alcalinizarea urinii, repetarea dozei de cărbune activat, hemodializă) şi aprecierea eficacităţii acestuia.
- **Alcoolemia şi alte dozări toxicologice** – importante atât pentru diagnosticul diferenţial cât şi pentru aprecierea co-ingestiei de droguri.
- **ECG**: modificări variate nespecifice (ritm, conducere, repolarizare) – în caz de intoxicaţie severă. Monitorizare ECG în condiţiile co-ingestiei de antidepresive triciclice.
- **Teste biochimice de evaluare a afectării multisistemice**, cu importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii barbiturice de alte tulburări metabolice: glicemie, electroliţi, uree, clearance de creatinină, transaminaze hepatice.
- **Teste biochimice de rabdomioliză** – apar în aproximativ 30% din intoxicaţiile cu barbiturice.
- **Radiografie toracică**: dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
- **Determinarea gazelor sangvine** în caz de depresie respiratorie majoră, pentru cuantificarea hipoxiei şi acidozei metabolice.

Diagnostic diferenţial clinic

1. **Etilismul acut.** Confuzia diagnostică este posibilă în faza precomatoasă datorită tabloului clinic asemănător. Dezinhibiţia psihomotorie care apare în primele momente post ingestie este similară etilismului acut: *"release of inhibition that enables drinkers to sing – even if they`re tone deaf, or to flirt – even if they`re shy"*.
2. Hipoglicemie.
3. Hipotiroidism.
4. Intoxicaţii cu benzodiazepine, carbamazepină, clonidină, antidepresive triciclice, neuroleptice, alte sedativ-hipnotice.
5. Encefalopatie (encefalită), traumatism cranian.

Complicaţii

- Sdr. Mendelson. Pneumonie de aspiraţie cu pronostic infaust.
- Rabdomioliză şi insuficienţă renală acută.
- Colaps.
- Disfuncţie respiratorie gravă până la stop respirator.
- Hipotermie severă inductoare de tulburări de ritm maligne (la temperatură centrală sub 30 grade Celsius – risc crescut de fibrilaţie ventriculară.
- Complicaţii fetale severe (neuro-psihice) în caz de intoxicaţie la gravide (barbituricele traversează cu uşurinţă placenta).
- Comă prelungită şi deces.

Evoluţie. Prognostic

Sub tratament adecvat în mediu spitalicesc specializat, supravieţuirea fără sechele este de 98-99%. Concentraţiile plasmatice de peste 35ml/l pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune şi peste 90 ml/l pentru cele cu durată lungă sunt asociate cu un prognostic nefavorabil (cu excepţia utilizatorilor cronici de barbiturice).

Rata mortalităţii în absenţa asistenţei medicale specializate este în Europa de 10-30%. Decesul poate surveni după 1-8 zile de la ingestie şi instalarea comei, de obicei prin stop respirator, mai rar prin colaps.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**:

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser glucozat 5% - de aşteptare. În caz de hipotensiune, soluţii macromoleculare şi cristaloide.
3. Oxigenoterapie pe mascã. Dezobstrucţie oro-faringianã.
4. Intubaţie oro-traheală şi ventilaţie mecanică dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă sau comatoasă, bradipnee severă sau semne de hipertensiune intracraniană.
5. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.
6. Protecţie termicã, termometrizare.
7. *Naloxone 2 mg i.v.*, dacă anamneza şi elementele clinice sunt neclare şi există suspiciunea intoxicaţiei sau co-ingestiei de opioizi.

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Măsuri de protecţie termică şi reîncălzire după determinarea temperaturii rectale şi timpanale.
4. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului (1,2,5,8,15):
    - **Spălătura gastricã** – de preferat în prima oră post-ingestie.
    - **Cărbune activat** - în primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g). Eventual repetare cu 0,5g/kg.
    - **Diurezã osmoticã <u>alcalină</u>** (6-8 l): Manitol 10%, Bicarbonat de sodiu 14 $^{0}/_{00}$ şi Glucoză 10% în părţi egale (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie şi 1,5 g KCl la fiecare 500 ml flacon de perfuzie). Se va administra zilnic un volum egal cu diureza + 800 ml. Atenţie la pH-ul seric – risc de alcaloză !
    - **Hemodializă sau hemoperfuzie.** Indicaţii: rezistenţă la tratamentul suportiv, comă profundă, şoc, hipotermie severă, insuficienţă renală, edem pulmonar sau tendinţă la apnee, concentraţia serică a fenobarbitalului > 100mg/l. Hemoperfuzia

este mai eficace comparativ cu hemodializa, dar este asociată unui risc mai mare de complicaţii.

5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi. Piracetam 3-4 f/zi, i.v.. Doza maximă 12 fiole/zi.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI** (1,7,14)

1. **În caz de colaps**: reumplere vasculară - **soluţii macromoleculare**: Dextran **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale.
2. **În caz de hipotensiune persistentă**: Dopaminã 10 μg/kg/min p.i.v.
3. **În caz de semne de detresã vitalã** (insuficienţă respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS): i**ntubaţie oro-trahealã (IOT) + ventilaţie mecanicã.**
4. **Tratamentul leziunilor asociate**: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
5. **Consultul psihiatric** este obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT:

1. Atenţie la coingestia de alcool etilic, datorită efectului sinergic al acestuia cu barbituricele şi datorită posibilei confuzii de diagnostic în fazele iniţiale ale intoxicaţiei.
2. Concentraţia plasmatică de barbiturice este utilă în stabilirea diagnosticului pozitiv şi deferenţial, în urmărirea evoluţiei sub tratament, dar nu reprezintă un element predictiv al duratei sau severităţii intoxicaţiei.
3. Tratamentul intoxicaţiei cu barbiturice este predominant suportiv.
4. Măsurile de decontaminare şi grăbirea eliminării toxicului se instituie după stabilizare hemodinamică şi respiratorie
5. Diureza alcalină nu este necesară în caz de intoxicaţie cu barbiturice cu efect scurt.
6. Alcalinizarea urinii nu este efectivă în caz de kaliemie sub 4 mEq/l.

INTOXICAŢIA CU NEUROLEPTICE

Definiţie: Substanţe antipsihotice, care reduc starea de agitaţie psihicã, confuzie, deziluzie, autism, delir, halucinaţii, reduc agresivitatea şi impulsivitatea la pacienţii cu psihoze (20).
În doze mari, determinã instalarea somnolenţei sau a somnului fiziologic. Uneori sunt folosite pentru proprietăţile antiemetice, de control a sughiţului, sau antimigrenos.

Date despre toxic.

Medicamentele cuprinse în aceastã clasã sunt:

FENOTIAZINE, cuprinse în trei subclase:

- *Alifatice*: **Clorpromazina** (Largactil, Clordelazin draj. 25 mg, Plegomazin), Triflupromazina, **Levomepromazina (**compr. 25 mg sau 2 mg).
- *Piperidinice*: **Tioridazina (**draj. mitte 5 mg, draj. forte 50 mg**),** Periciazină, Pipotiazină.
- *Piperazinice*: Trifluoperazină, Tioproperazină **(Majeptil** compr. 10 mg**)**, Flufenazină, Perfenazină.
- *Derivaţi fenotiazinici*: Prometazină (**Romergan** draj. 30 mg)

TIOXANTENE: Clorprotixen

BUTIROFENONE: **Haloperidol** (sol. uz intern 2 mg/ml, flacon cu 20 ml)**,** Frenactyl, Sedalande, Triperidol.

DERIVAŢI DE RAUWOLFIA:

- Alcaloizi cu acţiune preponderent nervos - centralã, neuroleptică şi hipotensivã: **Rezerpina** (Raunervil, Hiposerpil), Deserpidina, Rascinamina
- Alcaloizi cu acţiune preponderent periferică neurosimpatoliticã: Raubazina
- Alcaloizi cu acţiune centralã şi periferică de aceiaşi intensitate: Sirosingopina

Incidenţă

Intoxicaţiile cu neuroleptice, voluntare, sau accidentale, sunt relativ rare în populaţia generală, dar mult mai frecvente printre pacienţii cu afecţiuni psihiatrice.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei – doza toxică este apropiată de cea terapeutică:

1. Tentativă de suicid.
2. Ingestie accidentală, în exces, pe fondul unei stări confuzive, la pacienţii cu afecţiuni psihiatrice, aflaţi sub medicaţie cu aceste substanţe.
3. Ingestia accidentală se poate produce la copii.

Rapel fiziopatologic

Farmacocinetică

Proprietăţile farmacocinetice ale neurolepticelor prezintă variaţii atât de la o substanţă la alta, cât şi de la un individ la altul. Absorbite digestiv, se leagă de proteinele plasmatice şi de membrane, acumulându-se în cantitate mare la nivelul SNC şi în alte ţesuturi bine vascularizate. Metabolizare hepatică lentă, rezultând compuşi oxidaţi activi, eliminaţi renal. ,,Acumularea în creier, timpul de înjumătăţire lung (10-40 h) şi metaboliţii activi, explică durata lungă a efectului".

Farmacodinamică

Acţiunea la nivelul SNC nu este identică pentru toate preparatele antipsihotice, dar în general, neurolepticele posedă în comun o serie de caracteristici farmacodinamice, clinice şi efecte toxice (fig.1). Mecanismul intim de acţiune principal este reprezentat de ***antagonismul asupra neurotransmisiei dopaminergice centrale*** (la nivelul receptorilor D_2). Alte mecanisme: efect antagonist (pe receptor) *muscarinic, serotoninic, alfa$_1$ adrenergic şi H$_1$ histaminergic.*

Caracteristici terapeutice ale neurolepticelor

⇒ *Efect antipsihotic* (după 2-3 săptămâni de tratament). Consecinţa blocării dopaminergice în sistemul limbic şi cortexul temporal şi prefrontal.

⇒ *Efect sedativ*, rapid instalat, dar uneori resimţit neplăcut. Potenţează efectele altor deprimante centrale: anestezice, hipnotice.

⇒ *Efect anti alfa$_1$-adrenergic*: hipotensiune ortostatică, congestie nazală, întârzierea ejaculării.

⇒ *Efect anticolinergic*: midriază, tahicardie, uscăciunea mucoaselor, constipaţie (ileus), retenţie urinară.

⇒ *Efect antivomitiv*.

⇒ *Efect de inhibare a centrului termoreglator*. Hipotermia controlată cu neuroleptice şi asociaţii este utilă în cursul unor intervenţii chirurgicale.

⇒ *Tulburări extrapiramidale*, prin alterarea raportului dintre transmisia colinergică şi cea dopaminergică: distonie, crize oculogire, torticolis, parkinsonism, acatisie. Consecinţa blocării dopaminergice la nivelul ganglionilor bazali. Utilizarea cronică poate conduce la diskinezii tardive (complicaţie gravă).

⇒ *Efecte endocrine*, consecinţa blocării dopaminergice la nivelul hipotalamusului: creşterea secreţiei de prolactină (tumefierea sânilor, ginecomastie, oligomenoree, tulburări sexuale la bărbaţi), scăderea secreţiei de somatotropină, scăderea secreţiei de catecolamine la stimularea prin stres.

⇒ *Efecte vegetative*: depresie respiratorie, alungirea intervalului QT cu risc aritmogen.

⇒ *Sindromul neuroleptic malign* se caracterizează prin: rigiditate musculară, hipertermie, alterarea cunoştinţei, diaforează, paloare. Riscul vital este major.

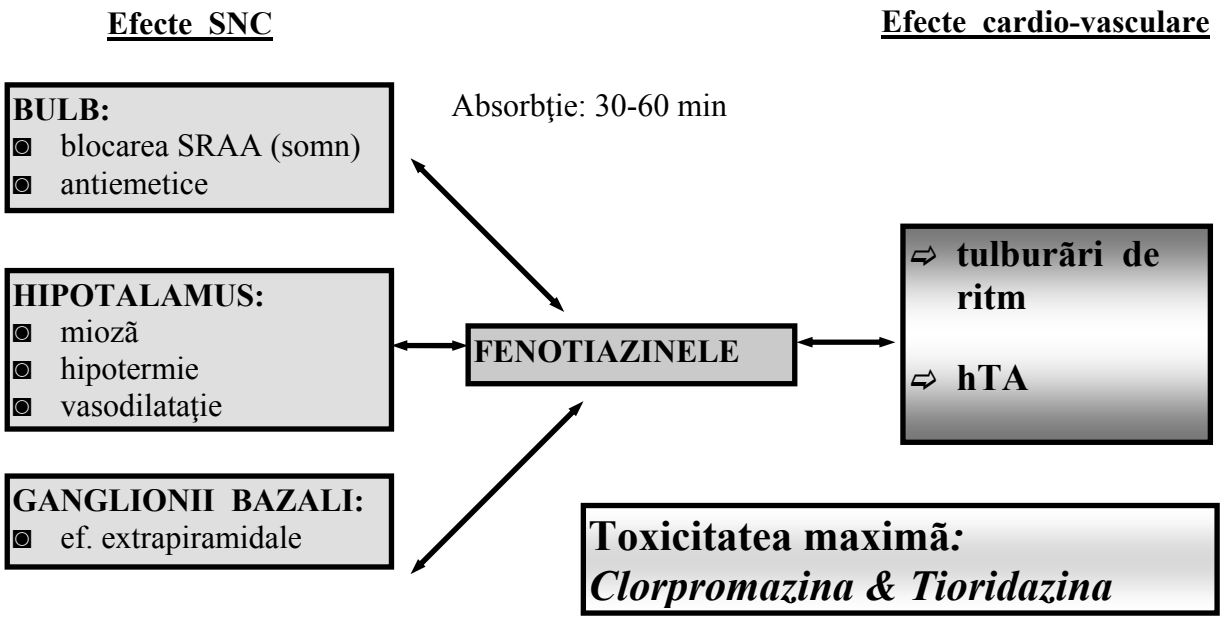


Fig. 1. Principalele efecte toxodinamice ale fenotiazinelor

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică:

1. **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.
2. **Aspect general**: facies congestiv, tegumente uscate pacient hipoactiv.
3. **Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:**
   - Somnolenţă, obnubilare până la comă, sau agitaţie, confuzie (sdr. anticolinergic).
   - Comă cu episoade agitaţie motorie, tremor, spasme musculare (semne extrapiramidale), rar convulsivă.
   - Tulburări neuromotorii – întotdeauna prezente, indiferent de tipul de neuroleptic, dar îmbrăcând diferite aspecte:
     a) **Reacţii distonice acute**: contracţii involuntare tonice ale limbii (protruzia sau devierea limbii), muşchilor mimicii, muşchilor extrinseci ai globilor oculari (crize oculogire), torticolis şi opistotonus, rar cu participarea musculaturii faringiene şi laringiene. Aceste fenomene sunt mai importante în intoxicaţiile cu Haloperidol sau Flufenazină. Sunt pasagere, răspund prompt la anticolinergicele antiparkinsoniene, dar pot recidiva în următoarele zile. Apar mai frecvent la pacienţii tineri.
     b) **Acatisia** apare în aproximativ 20% din intoxicaţii. Se manifestă prin nelinişte motorie, cu tendinţă de mişcare continuă.
     c) **Parkinsonism**: tremor, rigiditate musculară, bradikinezie. Mai frecvent la bătrâni şi femei. Cedează la medicaţia anticolinergică.
     d) **Diskineziile tardive** reprezintă o eventualitate gravă a tratamentului cronic (peste 24 de luni) în doze mari cu neuroleptice, sau a intoxicaţiilor majore, fiind de cele mai multe ori ireversibile. Se manifestă prin mişcări involuntare, repetitive ale buzelor, limbii (mişcări de mestecare, grimase), membrelor (tulburări hiperkinetice coreoatetozice) şi orbicularului pleoapelor (mişcări rapide de clipit). Apar în special la femei în vârstă.
4. **Tulburări cardio-vasculare**: hipotensiune, în special ortostatică, aritmii, rar sincopă. Fenotiazinele prelungesc intervalul QT inducând tahicardii ventriculare tip torsada vârfurilor, sau pot alungirii intervalul PR şi QRS, determinând blocuri. Hipotensiunea accentuată şi prelungită determină tahicardie reflexă. Alfa blocada fenotiazinelor determină priapism.

5. **Tulburări respiratorii**: depresie respiratorie, rar edem pulmonar sau sindrom de detresă respiratorie a adultului.
6. **Tulburări gastrointestinale şi urinare**: ileus, retenţie de urină (sdr. anticolinergic).
7. **Hipotermie** de cauză centrală.
8. **Modificări cutanate**: fotosensibilitate în intoxicaţiile cu fenotiazine.

Particularităţi toxoclinice pentru unele neuroleptice

1.Fenotiazinele

Clorpromazina (Largactil, Clordelazin, Plegomazin): doza toxicã = 1,5 g, doza letalã =3 g

Semne generale: greţuri, ameţeli, tulburări vizuale

Semne neurologice:

- Obnubilare, delir, confuzie.
- Spasme musculare, mişcări distonice, crize oculogire, convulsii.
- Parkinsonism (hipertonie, diskinezii).
- Coma hipotonică cu reflexe păstrate, dar cu mici perioade de agitaţie motorie, tremor, spasme musculare (semne extrapiramidale). Rar convulsii clonice.
- Hipotermie.
- Mioză.

Semne cardio-respiratorii:

- hTA până la colaps + tahicardie.
- Hipoventilaţie (respiraţie superficială frecventă, stertoroasă).

Levomepromazina: doza letală = 2 g

Coma se instalează mai rapid, iar complicaţiile respiratorii, termice şi mai ales cardiovasculare sunt mai frecvente.

Romergan – intoxicaţiile parcurg 3 stadii:

I. Sdr. de excitaţie cu convulsii generalizate, midriază, respiraţie amplă, stertoroasă.
II. Tulburări psihice: confuzie, delir, halucinaţii, agitaţie (≈ intox. atropinică).
III. Comă însoţită de tremurături musculare izolate.

Majeptil – colaps grav, depresie respiratorie importantă.

2.Alcaloizii din Rauwolfia

Doza toxică: semnele clinice de intoxicaţie pot apărea la doze imprevizibile.

Tabloul clinic – diagnostic pozitiv:

Doze mici şi medii:

- greţuri, diaree, sialoree;
- miozã;
- somnolenţă;
- accese hipertonice;
- hTA.

Doze mari:

- Confuzie
- Comă de lungă durată dar superficială (pacientul poate fi trezit la stimuli intenşi sau chiar liminari). Absenţa comei nu este un semn de mai micã gravitate !
- Tulburări cardiovasculare: Iniţial HTA apoi hTA importantă (rar şoc); bradicardie

- Vasodilataţie periferică (congestia conjunctivelor şi a feţei, uneori eritem generalizat).

Confirmarea paraclinică a intoxicaţiei cu neuroleptice

1. **Detecţia calitativă sau cantitativă** a neurolepticelor în ser şi urină (dar examenul toxicologic cantitativ este puţin util, pentru că nivelul seric al neurolepticelor nu se corelează cu severitatea clinică şi prognosticul intoxicaţiei). Alcoolemia şi alte dozări toxicologice sunt importante atât pentru diagnosticul diferenţial cât şi pentru aprecierea co-ingestiei de droguri.
2. **ECG** evidenţiază alungirea intervalului QT, blocuri atrio-ventriculare, aritmii. Monitorizarea ECG trebuie menţinută cel puţin în primele 6 ore de la ingestie (tulburările electrocardiografice apar în general în acest interval), dar obligatoriu continuă în condiţiile co-ingestiei de antidepresive triciclice.
3. **Teste biochimice** de evaluare a afectării multisistemice au importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii neuroleptice de alte tulburări metabolice: glicemie, electroliţi, uree, acid uric, hemoleucogramă, clearance de creatinină, teste hepatice, mioglobinurie, CPK, teste de coagulare. Creatinfosfokinaza masiv crescută, hiperkaliemia şi hiperuricemia sunt urmarea contracţiilor musculare prelungite şi intense. Mioglobinuria severă este reflectată de urina închisă la culoare (brun închis) şi determină insuficienţă renală acută. Necroza hepatică acută precipitată de hipertermia severă este cuantificată biochimic prin creşterea importantă a enzimelor hepatice: aminotransferaze, lacticodehidrogenaza, fosfataza alcalină. Testele de coagulare în caz de SNM documentează coagulopatia de consum sau CID.
4. **Radiografia toracică** este necesară dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
5. **Radiografia abdominală pe gol** poate fi utilă uneori (în primele ore, înainte de administrarea cărbunelui activat) în intoxicaţia cu fenotiazine (radioopace), pentru confirmarea diagnostică şi aprecierea dozei ingerate.
6. **Determinarea gazelor sangvine şi pulsoximetrie** în caz de depresie respiratorie majoră sau comă, pentru cuantificarea hipoxiei şi acidozei metabolice.
7. În situaţii de diagnostic dificil, pentru excluderea unor patologii cu prezentare asemănătoare se pot efectua **computertomografie cerebrală fără contrast** (pacient comatos), **puncţie lombară** (meningită), sau **dozarea hormonilor tiroidieni** (tireotoxicoză).

Diagnostic diferenţial clinic

1. Delirium tremens.
2. Şoc termic de cauze ambientale.
3. Rabdomioliză de alte cauze.
4. Status epilepticus.
5. Meningită. Encefalită.
6. Intoxicaţii medicamentoase cu: antihistaminice, litiu, antidepresive triciclice, barbiturice, salicilaţi.
7. Tireotoxicoză.

Complicaţii:

- Sechele neurologice şi/sau cardiace.
- Sdr. Mendelson. Pneumonie de aspiraţie cu pronostic infaust.
- Rabdomioliză şi insuficienţă renală acută.
- Necroză hepatică acută.
- Aritmii cardiace severe, torsada vârfurilor.

- Colaps.
- Disfuncţie respiratorie gravă până la stop respirator.
- Coagulare intravasculară diseminată.
- Comă prelungită şi deces.

Evoluţie. Prognostic.

Marea majoritate a pacienţilor intoxicaţi cu neuroleptice şi trataţi corespunzător evoluează favorabil, fără sechele, la *restitutio ad integrum*. Pacienţii care rămân sau devin asimptomatici pentru cel puţin 6 h pot fi externaţi, după un consult psihiatric prealabil. Parkinsonismul, acatisia şi distonia dispar de obicei după remiterea episodului acut. **Diskineziile tardive sunt în general permanente**.

Riscul de deces este crescut în cazul apariţiei sindromului neuroleptic malign(20-30%); co-ingestiei de alte medicamente deprimante ale SNC (litiu, antidepresive triciclice, barbiturice); la copii sub 10 ani; în cazul aritmiilor ventriculare susţinute sau blocurilor severe şi hipotensiune prelungită şi severă.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**

Pre-spital:

1. Transport cât mai rapid la spital datorită riscului vital important al intoxicaţiei cu neuroleptice.
2. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
3. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser fiziologic - de anticipare a hipotensiunii.
4. Oxigenoterapie pe mască. Dezobstrucţie oro-faringiană.
5. Intubaţie oro-traheală şi ventilaţie mecanică dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă sau comatoasă, bradipnee severă sau semne de hipertensiune intracraniană.
6. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.
7. Termometrizare.
8. Diazepam 5-10 mg i.v. în caz de convulsii.
9. Cărbune activat 1g/kgc (dacă este posibil).

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Nu există medicaţie antidot.
4. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   - ⇨ **Spălătura gastrică** – de preferat în prima oră post-ingestie, dar datorită proprietăţilor anticolinergice ale neurolepticelor, care deprimă motilitatea digestivă şi deci evacuarea gastrică, spălătura gastrică este necesar a fi efectuată în ***primele 4 h postingestie***.
   - ⇨ **Cărbune activat – metoda de preferat**: în primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g), eventual repetare cu 0,5g/kg.
   - ⇨ Siropul de ipeca nu este recomandat pentru că neurolepticele posedă efect antiemetic.
   - ⇨ **Diurezã osmotică**: Manitol 10%, şi Glucoză 10% în părţi egale (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie şi 1,5 g KCl la fiecare 500 ml flacon de perfuzie). Se va administra zilnic un volum egal cu diureza + 800 ml.
   - ⇨ Hemodializa sau hemoperfuzia **nu** sunt indicate.
5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI**:

1. În caz de hipotensiune: Ser fiziologic 2000-3000 ml p.i.v.

2. În caz de semne de detresă vitală (insuficienţă respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS):
    - **Intubaţie oro-traheală (IOT) + ventilaţie mecanică.**
    - Agenţi presori: **norepinefrină,** de preferat epinefrinei sau dopaminei care pot induce hipotensiune, pentru că alfa blocada determinată de neuroleptice permite efectul beta agonist ne-antagonizat, vasodilatator al acestor agenţi. Norepinefrină perfuzie i.v. 2-12 mcg/min, după corecţia volemică.
3. Tratamentul torsadei vârfurilor: Sulfat de magneziu: a) bolus 2 g în 3-5 min. b) Se repetă bolusul de 2 g în caz de răspuns parţial după 10-15 min. c) Perfuzie 2-10 mg/min dacă torsada vârsurilor a încetat dar extrasistolele ventriculare sunt încă prezente. d) Pacing sau isoproterenol dacă torsada continuă.
4. Tratamentul convulsiilor – unul din următoarele preparate: Diazepam 5-10 mg i.v.; Fenobarbital 15-20 mg/kg i.v.; Midazolam 0,5-4 mg i.v. Diazepamul este de preferat datorită efectului rapid şi de scurtă durată, dar toate preparatele menţionate pot agrava hipotensiunea şi depresia respiratorie.
5. Tratamentul hipertermiei din cadrul SINDROMULUI NEUROLEPTIC MALIGN:
    - Împachetări.
    - Reechilibrare hidroelectroliticã.
    - Prevenirea convulsiilor.
    - **Dantrolene (Dantrium)** 2,5 mg/kg corp i.v., cu repetare la 6 ore pentru întreţinere, maxim 10 mg/kg. Majoritatea pacienţilor răspund la 400 mg/zi. Favorizează pătrunderea calciului în reticulul sarcoplasmic, inducând relaxarea musculară. Poate determina hepatotoxicitate, depresie respiratorie şi fotosenzitivitate.
    - Bromocriptina (Parlodel) 2,5-15 mg per os, sau Amantadina. Agonist puternic al receptorilor dopaminici D2, în special de la nivelul corpului striat. Efect de anulare a blocadei dopaminergice exercitate de neuroleptice, dar acţionează lent, la câteva zile de la administrare.
    - Apomorfina – câteva studii europene semnalează beneficiul terapeutic al utilizării acestei substanţe în caz de SNM, dar nu există încă un consens internaţional pe acest subiect.
6. Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
7. Consult psihiatric, obligator în caz de tentativă de suicid.

SINDROMUL NEUROLEPTIC MALIGN (SNM)

Este o eventualitate patologică gravă, cu mortalitate ridicată, datorată modificărilor induse de neuroleptice în activitatea dopaminergică centrală.

Consideraţii generale

<u>Tetrada diagnostică clasică</u>:

1. **Febră ;**
2. **Rigiditate musculară ;**
3. **Alterarea statusului mental ;**
4. **Disfuncţii vegetative.**

Este dificil de definit şi de diferenţiat de sindroame asemănătorii sau de precizat condiţiile precipitante. Reprezintă o maximă urgenţă toxicologică. Nediagnosticarea poate fi fatală !

A fost propusă modificarea denumirii în „Sindromul hipertermic central indus de droguri” (Drug-induced central hyperthermic syndrome - Heyland Can Med Assoc J. 1991; 145: 817-819).

Incidenţă

Sindrom patologic rar (conform experienţei Clinicii Medicină Internă-Urgenţe Iaşi), totuşi în literatură se raportează incidenţe ce variază pe o plajă largă, între 0,02 – 12,2% din pacienţii trataţi sau intoxicaţi cu neuroleptice.

Raportul bărbaţi/femei pentru incidenţa SNM este 2:1, fără a exista o vârstă predilectă.

Mortalitatea este crescută, dar în scădere continuă în ultima decadă (de la 20-30% la 5-11,6% în prezent).

Consideraţii etiologice

Toate substanţele neuroleptice tipice sau atipice (proclorperazina, prometazina, clozapina, etc) pot induce sindromul neuroleptic malign. Neurolepticele puternice (haloperidol, flufenazina) sunt mai frecvent asociate cu SNM. Şi alte substanţe cu proprietăţi blocante dopaminergice (metoclopramida, litiu) pot produce SNM.

Fiziopatologie

Idiosincrazie la substanţele cu proprietăţi antagoniste asupra receptorilor D_2 dopaminergici din nigrostriat (explică rigiditatea, tremorul şi rabdomioliza) şi hipotalamus (explică hipertermia). Activarea sau disfuncţia sistemului nervos vegetativ simpatic s-a dovedit a juca un rol important în patogeneza SNM.

<u>Factori de risc pentru apariţia SNM</u>:

- Creşterea temperaturii ambientale.
- Deshidratare.
- Agitaţie sau catatonie.
- Iniţiere în doze mari a tratamentului neuroleptic.
- Stoparea bruscă a medicaţiei anti-parkinsoniene.
- Istoric de SNM.
- Utilizare concomitentă de medicaţie predispozantă: litiu, agenţi anticolinergici.

Elemente de diagnostic

Clinice

Date anamnestice: tentativă de suicid, iniţierea tratamentului neuroleptic sau creşterea dozei. Apariţia SNM se produce în câteva ore în caz de intoxicaţii, dar poate avea o latenţă de 4-14 zile după iniţierea tratamentului neuroleptic (în 90% din cazuri apare în primele 10 zile).

Examene de laborator

- Examen toxicologic seric şi urinar.
- Creatinfosfokinaza serică crescută (peste x 3N).
- Leucocitoză.
- Acidoză metabolică.
- Mioglobinurie.
- Creşterea ureei serice şi a creatinemiei.
- Transaminaze serice crescute.
- Teste de coagulare (timpul de protrombină, timpul parţial de tromboplastină activată, nr. trombocite, fibrinogenemia) care atestă o coagulopatie de consum sau coagulare intravasculară diseminată (CID).

Diagnostic pozitiv – **criteriile CAROFF**:

(1) Tratament cu substanţe neuroleptice:

- în ultimele 7 zile pentru agenţii orali;
- în ultimele 2-4 săptămâni, pentru formele retard;

(2) Febră ≥ 38°C (poate avea debut întârziat).

(3) Rigiditate musculară.
(4) 5 sau mai multe din următoarele situaţii patologice:
- modificări ale statusului mental;
- tahicardie;
- hipertensiune sau hipotensiune;
- tahipnee sau hipoxie;
- diaforeză (transpiraţii excesive) sau sialoree;
- tremor;
- incontinenţă sfincteriană;
- creatin - fosfokinaza (CPK) crescută sau mioglobinurie;
- leucocitoză;
- acidoză metabolică;

(5) Excluderea altor afecţiuni sistemice sau neuropsihiatrice induse de medicamente sau droguri.

Complicaţii
- Rabdomioliză.
- Pneumonie de aspiraţie.
- Necroză hepatică (indusă de hipertermia prelungită)
- Insuficienţă renală acută.
- Depresie respiratorie.
- Aritmii.
- Coagulare intravasculară diseminată.
- Status epilepticus.
- Deces prin insuficienţă respiratorie, colaps, insuficienţă renală (mioglobinurie), aritmii sau CID.

Diagnostic diferenţial
- Sindromul toxic serotoninergic (nu prezintă rigiditate musculară).
- Sindromul toxic anticolinergic.
- Sindromul toxic simpatomimetic.
- Meningită, encefalită.
- Accident vascular cerebral.
- Şoc termic.
- Delirium tremens.

Tratament- Vezi tratamentul intoxicaţiei cu neuroleptice.

DE REŢINUT
1. Intoxicaţiile cu neuroleptice comportã în primul rând riscul accidentelor cardiovasculare şi a apariţiei SNM.
2. Asocierea cu alcoolul etilic sau barbiturice, potenţează efectul deprimant central şi cardio-respirator al neurolepticelor.

Bibliografie

1. Benzer Th. - Neuroleptic Malignant Syndrome. www. eMedicine.com.
2. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
3. Bosse G.M. - Benzodiazepines. In: Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 4th ed. McGraw-Hill; 1996:759-61.

4. Buckley N.A., Dawson A.H., Whyte I.M., O'Connell D.L. - Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. BMJ 1995, 28; 310: 219-221.
5. Buckley P.F., Hutchinson M. - Neuroleptic malignant syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(3): 271-273.
6. Cairns C. - Benzodiazepine overdose and withdrawal. In: Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 3rd ed. Mosby-Year Book; 1992:2684-2689.
7. Carbone J.R. - The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. Emerg Med Clin North Am 2000; 18(2): 317-325.
8. Caroff S.N., Mann S,C. et al - Neuroleptic malignant syndrome. Diagnostic issues. Psychiatric Annals. 1991; 21: 130-147.
9. Challoner Kathryn, Newton E. - Neuroleptic Agents. www. eMedicine.com.
10. Chan T.C., Evans S.D., Clark R.F. - Drug-induced hyperthermia. Critical Care Clinics. 1997; 13: 785-808.
11. Colosimo C., Merello M., Albanese A. - Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. Clin Neuropharmacol 1994; 17(3): 243-259.
12. Coupey S.M. - Barbiturates. Pediatr Rev 1997; 18(8): 260-264.
13. Danel V. - Intoxications medicamenteuses: nouveautes en toxicologie, Conferances d`actualisation SFAR 1998.
14. Drummer O.H., Syrjanen M.L., Cordner S.M. - Deaths involving the benzodiazepine flunitrazepam. Am J Forensic Med Pathol 1993; 14(3): 238-243.
15. Gary N.E., Tresznewsky O. - Clinical aspects of drug intoxication: barbiturates and a potpourri of other sedatives, hypnotics, and tranquilizers. Heart Lung 1983; 12(2): 122-127.
16. Goldfrank L.R., Flomenbau N.E. - Sedative-hypnotic agents. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Prentice Hall; 1994:787-804.
17. Gossel Th., Douglas Bricker J. - Principles of Clinical Toxicology, Raven Press, Boston, 1994.
18. Gurrera R.J. - Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999; 156(2): 169-180.
19. Hadden J., Johnson K., Smith S. et al - Acute barbiturate intoxication. Concepts of management. JAMA 1969; 209(6): 893-900.
20. Hantson Ph., Baud F. - Intoxications aigues medicamenteuses, Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), 1995.
21. Hasan S., Buckley P. - Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry 1998; 155(8): 1113-1116.
22. Heiman-Patterson T.D. - Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. Med Clin North Am 1993; 77(2): 477-492.
23. Katzung B.G. - Sedative-hypnotics. In: Basic and Clinical Pharmacology. 6th ed. Appleton & Lange; 1995:333-349.
24. Khantzian E.J., McKenna G.J. - Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90(3): 361-372.
25. Khatiwala M., Lafferty K. A. - Barbiturate, www.eMedicine.com.
26. Litovitz T.L., Smilkstein M, Felberg L., et al - 1996 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 1997; 15(5): 447-500.
27. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, et al - 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 1999; 17(5): 435-487.
28. Longmire A.W., Seger D.L. - Topics in clinical pharmacology: flumazenil, a benzodiazepine antagonist. Am J Med Sci 1993; 306(1): 49-52.

29. Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B et al - Epidemiology. In: Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1997:10-16.
30. Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B. et al - Sedative hypnotics and tricyclics. In: Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1997:223-230.
31. Mullins M.E. - First-degree atrioventricular block in alprazolam overdose reversed by flumazenil. J Pharm Pharmacol 1999; 51(3): 367-70.
32. Pelonero A.L., Levenson J.L., Pandurangi A.K. - Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv 1998; 49(9): 1163-1172.
33. Popa G. - Vademecum de urgenţe medicale, ediţia a III-a, Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
34. Rosebush P.I., Stewart T., Mazurek M.F. - The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? Br J Psychiatry 1991; 159: 709-712.
35. Sakkas P., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. - Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacol Bull 1991; 27(3): 381-384.
36. Schneider S.M. - Neuroleptic malignant syndrome: controversies in treatment. Am J Emerg Med 1991; 9(4): 360-362.
37. Stroescu V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicală, Bucureşti, 1988, vol I, II.
38. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.
39. Voicu V.A., Macovei R., Ardeleanu D., Mirescu R., Ionica M. - The statistics of acute poisoning admitted in the Clinical Toxicology Department of Clinical Emergency Hospital Bucharest in 1997. MEDINF '98, G I Mihalas, V Enatescu, M A Roz eds., Arad, 'Vasile Goldis' Univ. Press, 1998, pp 367-369.
40. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. - Ghid de Toxicologie Clinică, Ed. Medicală, Almatea, Bucureşti, 1999.
41. Wilt J.L., Minnema A.M., Johnson R.F., Rosenblum A.M. - Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. Ann Intern Med 1993; 119(5): 391-394.

Capitolul 7. INTOXICAŢIA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE (ADT)

Laurenţiu Şorodoc

ADT sunt substanţe psihotrope folosite în tratamentul stãrilor depresive endogene şi reactive, enurezis nocturn la copii, durerea cu caracter cronic, precum şi pentru proprietãţile anticolinergice ale unora dintre ele. Acţiunea sedativã este asemãnãtoare fenotiazinelor dar mai intensã decât a benzodiazepinelor.

Incidenţă

Intoxicaţiile cu ADT, voluntare, sau accidentale, sunt în scădere în populaţia generală, fiind mai frecvente printre pacienţii cu afecţiuni psihiatrice, femei şi tineri între 20 şi 29 de ani.

Date despre toxic.

Principalele medicamentele cuprinse în această clasă:

Antidepresive triciclice:

- ***AMITRIPTILINA*** draj. 25 mg, flacon cu 50 buc.
- ***IMIPRAMINA*** (Tofranil, Antideprin) draj. 25 mg, flacon cu 50 buc.
- Clomipramina (Afranil) draj. 10 mg şi 25 mg.
- Trimipramina (Sapilent) compr. 25 mg sau 100 mg, flacon cu 50 buc.
- Desipramina.
- Lofepramina.
- Amoxapina.
- Nortriptilina draj. 10 mg, flacon cu 30 buc.
- Doxepina (Doxepin) draj. 25 mg.

Antidepresive tetraciclice:

- Maprotilina (Ludiomil) compr. filmate 25 mg sau 75 mg, flacon cu 20 buc.

- Mianserina (Miansan) draj. 10 mg sau 30 mg, cutii cu 20, 50 sau 100 buc.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei.

- Tentativă de suicid – majoritatea cazurilor.
- Supradozaj la pacienţii adulţi care folosesc ADT pentru tratamentul depresiei sau durerii (dozele terapeutice sunt între 2 şi 4 mg/kg/zi.)
- Ingestie accidentală la copii (50 mg ADT la un copil de 10 kg poate fi letal !).
- Supradozaj la copiii trataţi cu ADT pentru enurezis.

Dozele letale sunt peste 10-15 mg/kg.

Rapel fiziopatologic

Absorbţie digestivă lentă. Concentraţiile plasmatice maxime apar la 2-6 ore de la ingestie. Circulă legate de proteinele plasmatice în proporţie de peste 90%. Fixare preferenţială în ţesuturile bine vascularizate. Metabolizare hepatică importantă (la primul pasaj) şi secundar eliminare renală.

Efecte toxoclinice

ADT influenţează activitatea *sistemului nervos central, cardiovascular, pulmonar şi gastrointestinal.*

La nivelul SNC ADT **blochează recaptarea presinaptică a unor neurotransmiţători** (noradrenalina, dopamina şi serotonina), central, dar şi la nivelul ganglionilor vegetativi. Blocarea recaptării noradrenalinei permite acţiunea prelungită a acesteia pe receptor, ceea ce explică tahicardia şi hipertensiunea iniţială. Dacă efectul blocant continuă, are loc epuizarea rezervelor de noradrenalină presinaptice, având ca rezultat hipotensiune refractară şi bradicardie. Blochează receptorii muscarinici **(efect anticolinergic)**, H_1-histaminici şi GABA, , rezultând o stare de excitaţie urmată de confuzie, halucinaţii, delir, ataxie şi comă.

La nivel cardiac şi vascular, dozele toxice produc **efecte *chinidin-like*** (clasa I_A): **blocarea canalelor rapide de sodiu** din miocardul excitoconductor His-Purkinje şi miocitele ventriculare, ceea ce conduce la încetinirea conducerii şi depolarizării miocardice – faza 0 (risc de aritmii, blocuri, alungirea QRS). **Încetinirea repolarizării** – faza 3, la nivelul miocitelor His-Purkinje, ceea ce determină alungirea intervalului QT. **Blocarea depolarizării spontane** – faza 4, la nivelul celulelor His-Purkinje, cu efect inhibitor asupra automatismului ventricular. **Blocarea canalelor de calciu voltaj-dependente de tip L**, având ca rezultat scăderea inotropismului şi dromotropismului. **Blocarea receptorilor muscarinici** cardiaci, inducând tahicardie. **Acţiune alfa$_1$-adrenergic blocantă la nivel vascular** ce determină vasodilataţie şi hipotensiune severă.

La nivel gastrointestinal, acţiunea **anticolinergică** are ca efect încetinirea motilităţii digestive, întârzierea evacuării gastrice şi în general, tranzit încetinit.

La nivel pulmonar, dozele toxice pot provoca, **edem şi sindrom de detresă respiratorie a adultului**.

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică – *iniţial sindrom anticolinergic, apoi hipotensiune, delir, aritmii, blocuri, depresie respiratorie şi comă*.

Anamneza luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.

Sindromul anticolinergic precoce (predomină în intoxicaţiile minore):

- Facies vultuos, uscăciunea gurii.
- Midriază bilaterală slab reactivă.
- Tahicardie sinusală.
- Hipertermie.
- Glob vezical.
- Scăderea motilităţii digestive.

- Encefalopatie anticolinergică (agitaţie, vorbire nesigură, sacadată, tremurături fine ale extremităţilor, delir, halucinaţii).

Tulburări de conştienţă şi neuromotorii (predomină în intoxicaţiile majore):

- Agitaţie iniţială, apoi letargie, delir, halucinaţii.
- Mioclonii.
- **Convulsii** (10-25% din intoxicaţii) până la status epilepticus (mai ales la maprotilină)
- **Sindrom piramidal** (hipertonie, ROT exagerate, Babinski pozitiv)
- **Comă** (de obicei cu păstrarea răspunsului la durere) 24-36 ore, apoi agitaţie psiho-motorie, tresăriri musculare, halucinaţii vizuale sau auditive (sdr. anticolinergic central).

Semne cardio-vasculare (la doze peste 1 g, sunt toxice miocardice directe):

- Intoxicaţie medie = sdr. hiperkinetic (tahicardie, hipertensiune arterială).
- Intoxicaţie masivă: **Deprimarea contractilităţii miocardice.** Vasodilataţie arterială → **hTA** până la **colaps** sau stare de şoc. **Aritmii severe**. **Bradicardie sau blocuri**.

Semne respiratorii: depresie respiratorie moderată, posibilă aspiraţie bronşică.

Tulburări acido-bazice: acidoză respiratorie , apoi metabolică.

** În caz de asociere cu somniferele şi tranchilizantele apare o **comă profundă, fără manifestări convulsive şi piramidale**, dar cu risc de prăbuşire respiratorie şi tulburări cardiace grave.*

Confirmarea paraclinică

1. **Evidenţierea calitativă urinară sau serică a ADT**, în special atunci când datele anamnestice lipsesc sau pentru diferenţierea de alte intoxicaţii, clinic asemănătoare (acetaminofen, salicilaţi). Dozarea cantitativă este puţin utilă, pentru că nivelul seric al ADT nu se corelează cu gravitatea clinică şi mai ales cu evoluţia şi prognosticul intoxicaţiei.

2. ECG – cel mai important test cu valoare diagnostică şi prognostică (*tulburările electrice preced tulburările hemodinamice*):

- **Tahicardie sinusală** > 120/min (sau **bradiaritmie** cu complexe largi ce precede asistola !)
- **Tulburări de repolarizare** (constant prezente): alungirea QT, inversarea T, subdenivelări ST ce pot mima infarct miocardic sau sdr. Brugada.
- **Blocuri atrio-ventriculare.**
- **Tulburări de conducere intraventriculară**: **QRS > 0,12** +/- aspect de bloc de ramură (situaţiile cele mai frecvente).
- **Tulburări de ritm ventriculare:** torsada vârfurilor (rar).

**** Aspectele electrocardiografice s-au dovedit a fi predictive pentru evoluţia clinică şi ghidează abordarea terapeutică a intoxicaţiei cu ADT:***

a) Durata QRS de 100 ms este referenţial evolutivo-terapeutic pentru intoxicaţiile cu ADT:
   - QRS < 100 ms are semnificaţia unui risc redus de tulburări disritmice miocardice.
   - QRS > 100 ms = risc moderat.
   - QRS > 160 ms = risc crescut

b) Amplitudinea undei R peste 3 mm în aVR este unul din semnele cele mai precoce de posibile tulburări de conducere în intoxicaţiile cu ADT.

c) Raportul R/S > 0,7 în aVR este întâlnit frecvent la pacienţii cu convulsii şi aritmii.

d) Axa QRS deviată la dreapta este frecvent întâlnită in intoxicaţiile cu ADT.

3. Teste de investigare a statusului acido-bazic: ionograma serică, cu importanţă atât pentru documentarea acidozei (gaura anionică), cât şi pentru conducerea tratamentului; pH-ul seric.

4. Teste biochimice de evaluare a afectării multisistemice, cu importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii ADT de alte tulburări metabolice: glicemie, uree, hemoleucogramă, clearance de creatinină, teste hepatice.

5. Radiografie toracică: dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.

6. Determinarea gazelor sangvine şi pulsoximetrie în caz de depresie respiratorie majoră sau comă, pentru cuantificarea hipoxiei, acidozei metabolice, monitorizare şi pentru conducerea tratamentului.

Diagnostic diferenţial

- Intoxicaţii cu semne similare clinice (anorexigene, IMAO, litiu) şi EKG (digitală, betablocante, chinidină, blocanţi de calciu).
- Delirium tremens.
- Sindrom neuroleptic malign.
- Blocuri de altă etiologie.
- Hipoglicemie.
- Accident vascular cerebral.
- Comă de altă etiologie toxică (antihistamine, anticolinergice, carbamazepină, IMAO, HIN) sau metabolică.

Complicaţii:

- Tulburări neurologice majore, sechelare.
- Aritmii severe cu potenţial letal.
- Deces de obicei din cauze cardiovasculare.

Evoluţie. Pronostic

Tabloul clinic debutează la aproximativ 4 ore (2-6) de la ingestie. În general, alungirea QRS se menţine 12-18 h, dar poate ajunge şi până la 3 zile ! Riscul cardiovascular major rămâne prezent şi după ieşirea din comă. Agenţii de primă generaţie (amitriptilina, imipramina sau desipramina) sunt mai frecvent asociaţi cu intoxicaţii letale. În general, ADT de a doua generaţie (lofepramina) şi majoritatea antidepresivelor tetraciclice sunt mai sigure în utilizare, efectele toxice potenţial letale apărând la doze mai mari. Excepţii: Maprotilina are acţiune cardiotoxică marcată, iar Amoxapina (ADT de generaţia a doua) induce insuficienţă renală acută şi convulsii epileptiforme.

Mortalitate foarte ridicată (70%) în cazul intoxicaţiilor voluntare care nu beneficiază de asistenţă toxicologică de urgenţă. Mortalitatea generală la pacienţii spitalizaţi este redusă (2-3%).

Monitorizarea electrică continuă este obligatorie la toţi pacienţii cu QRS peste 100 ms, la cei cu tentativă de suicid, sau când epurarea digestivă nu a fost efectuată.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**:

Pre-spital:

1. Transport cât mai rapid la spital datorită riscului vital important al intoxicaţiei cu ADT.
2. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
3. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser fiziologic - de anticipare a hipotensiunii.
4. Perfuzie intravenoasă cu bicarbonat de sodiu în caz de aritmii.
5. Monitorizare ECG cu măsurarea duratei QRS. Monitorizarea presiunii arteriale.
6. Dezobstrucţie oro-faringiană.
7. Oxigenoterapie pe mascã.

8. Intubaţie oro-traheală şi *hiperventilaţie* mecanică ($PaCO_2$ ţintă este 30 mm Hg) dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă, comatoasă, sau alterarea marcată a statusului mental. Benzodiazepinele sunt de preferat pentru inducţie (barbituricele potenţează hipotensiunea).
9. Termometrizare. Protecţie termică.
10. Diazepam 5-10 mg i.v. în caz de convulsii.
11. Cărbune activat 1g/kgc (dacă este posibil).

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. **Nu există medicaţie antidot.**
4. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   - ⇨ **Spălătura gastrică** – optim în primele 2 ore post-ingestie, dar este necesar a fi efectuată în primele **12h** postingestie.
   - ⇨ **Cărbune activat – metoda de preferat**: În primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Întotdeauna după spălătura gastrică atunci când aceasta se realizează. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g), eventual repetare cu 0,5g/kg. 50 g cărbune activat reduce absorbţia a 75 mg amitriptilină cu 99% când este administrat la 5 min de la ingestie. Se poate repeta după 2-6 ore.
   - ⇨ Emetizante - cu precauţii (risc de convulsii !): sirop Ipeca 30 ml (efect la 15-30 min). Doza se repetă dacă vărsătura nu apare în 30 min; apă cu sare.
   - ⇨ **Diurezã osmotică**: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie). Diureza forţată este puţin eficientă în intoxicaţiile cu ADT.
   - ⇨ Purgative (contraindicate în insuficienţa renală): 30 g sulfat de sodiu; 250 ml manitol 20%; sulfat de magneziu 15-20 g sol. 10%; sorbitol 2g/kg corp/doză.
   - ⇨ Hemodializa sau hemoperfuzia **nu** sunt eficiente şi nu sunt indicate datorită cantităţii reduse de ADT libere în ser.
5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI**:

1) În caz de <u>hipotensiune</u>: ser fiziologic 2000-3000 ml p.i.v.

   Bicarbonatul de sodiu (scade cardiotoxicitatea ADT, înlăturând bradiaritmiile, ectopia ventriculară, hipotensiunea, blocurile): iniţial 50 ml soluţie 8,4% în 5 minute, cu repetare după 10-15 minute. Administrarea ulterioară necesită control de laborator.

   Precauţii:
   - Kaliemia > 4 mEq/l, deoarece alcalinizarea urinii nu apare în prezenţa hipokaliemiei.
   - Poate determina alcaloză, hipokaliemie, hipocalcemie, sau hipernatremie, în special la pacienţii cirotici, în caz de insuficienţă renală, edeme sau tratament cortizonic.
   - Administrarea paravenoasă determină necroză locală.

2) În caz de <u>semne de detresă vitală</u> (insuficienţã respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS):
   - **Intubaţie oro-traheală (IOT) + ventilaţie mecanică.** $PaCO_2$ ţintă este 30 mm Hg.
   - **Reumplere vasculară** (***soluţii macromoleculare***: Dextran) **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale. Alte soluţii de înlocuire: Plasma proaspătă congelată, Preparate de albumină umană, Ser fiziologic 0,9%, Ringer lactat. Administrare sub controlul PVC.

- În caz de colaps rezistent la bicarbonat şi reumplere vasculară se apelează la agenţi vasopresori: *Norepinefrină* 0,05-0,15 μg/kg/min p.i.v. (se începe cu doza minimă şi se creşte progresiv în funcţie de efect). *Dopamină* 10 μg/kg/min p.i.v.

3) Tratamentul aritmiilor:
   - **Alcalinizarea serică** (bicarbonat de sodiu i.v.) este cea mai eficientă măsură terapeutică şi de aceea reprezintă prima linie terapeutică.
   - Agenţii farmacologici de a doua şi a treia intenţie sunt lidocaina, respectiv tosilatul de bretiliu.
     - *Lidocaina* 1,5 mg/kg bolus lent i.v în 2-3 min. Se poate repeta după 5 minute, apoi p.i.v. 1-4 mg/min, maxim 2g/zi. De evitat în caz de sdr. WPW, blocuri AV, sau blocuri de ramură dacă pacientul nu este protejat prin pacing artificial.
     - **Tosilatul de bretiliu *5 mg/kg i.v., cu repetare la fiecare 5 minute până la maxim 30-35 mg/kg. Poate induce modificări tensionale sau vomă.***
   - În caz de **torsada vârfurilor**: Sulfat de magneziu: a) bolus 2 g în 3-5 min. b) Se repetă bolusul de 2 g în caz de răspuns parţial după 10-15 min. c) Perfuzie 2-10 mg/min dacă torsada vârsurilor a încetat dar extrasistolele ventriculare sunt încă prezente. d) Pacing sau isoproterenol dacă torsada continuă.
4) Tratamentul convulsiilor – unul din următoarele preparate:
   - Diazepam 5-10 mg i.v. cu posibilă repetare după 15 minute, până la maxim 30 mg.
   - Fenobarbital 120 mg i.v. în 10 minute, apoi 5 mg/min. p.i.v., până la maxim 500 mg/zi.
   - Midazolam 0,2 mg/kg i.v. bolus, apoi 0,1-0,4 mg/kg/h p.i.v. (după intubare şi tratament vasopresor). Se poate administra şi intramuscular: 10-15 mg.

   Diazepamul este de preferat datorită efectului rapid şi de scurtă durată, dar toate preparatele menţionate pot agrava hipotensiunea şi depresia respiratorie.
5) În caz de stare comatoasă prelungită se iniţiază tratamentul de prevenire al tromboembolismului pulmonar (3-5 zile): Heparină 1f la 6 ore sau Clexane 40 mg, s.c.
6) Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
7) **Consult psihiatric**, obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT

1. Administrarea antiaritmicelor este contraindicată înaintea apariţiei semnelor de debit cardiac scăzut şi trebuie precedată de corectarea acidozei şi hipoxiei.
2. Procainamida, chinidina, beta-blocantele şi calciu-blocantele sunt contraindicate în disritmiile toxice prin ADT.
3. Bicarbonatul de sodiu este obligatoriu de administrat în caz de QRS > 100 ms, acidoză (pH <7), stop cardiac sau aritmii ventriculare.
4. Riscul cardiac persistă mai multe zile după ieşirea din comă (până la 5 zile).
5. Sdr. anticolinergic are o mare valoare de diagnostic, dar prognosticul este determinat de sindromul cardiovascular (intoxicaţia cu ADT = urgenţă cardio-toxicologică).
6. Uneori intoxicaţia cu ADT determină un sindrom serotoninergic (descris de Sternbach în 1991), în special în asociere cu inhibitori de mono-amin oxidază (IMAO) şi inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS).

Bibliografie

1. Baubet T., Peronne E. - Le syndrome serotoninergique: revue critique de la litterature, Rev Med Interne 1997, 18, 380-387.

2. Biittner M., Joyce D.M. - Ciclic Antidepressants. www. eMedicine.com.
3. Boehnert MT, Lovejoy FH Jr - Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. N Engl J Med 1985; 313(8): 474-479.
4. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
5. Callaham M., Kassel D. - Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. Ann Emerg Med 1985; 14(1): 1-9.
6. Danel V. - Intoxications medicamenteuses: nouveautes en toxicologie: Conferances d`actualisation SFAR 1998.
7. Foulke G.E., Albertson T.E., Walby W.F. - Tricyclic antidepressant overdose: emergency department findings as predictors of clinical course. Am J Emerg Med 1986; 4(6): 496-500.
8. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumack B - Tricyclic antidepressant overdose. A review. JAMA 1987 Jan 23-30; DA - 19870211(4): 521-526.
9. Glassman A.H., Preud`homme X.A. - Review of cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants, J. Clin. Psychiatry, 1993, 54 suppl., 16-22.
10. Gossel Th., Douglas Bricker J. - Principles of Clinical Toxicology, Raven Press, Boston, 1994.
11. Legome E. - Antidepressant, www.eMedicine.com
12. Liebelt E.L., Francis P.D., Woolf A.D. - ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 1995; 26(2): 195-201.
13. Liebelt E.L., Ulrich A., Francis P.D., Woolf A - Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. Crit Care Med 1997; 25(10): 1721-1726.
14. Macovei R., Voicu V.A., Miclea L., Dănescu Ilenuţa. Ciupan R. - Intoxicaţia acută cu antidepresive triciclice (II). Tratamentul intoxicaţiei, Terapeutica, vol V, nr. 2, 2001, 66-69.
15. McCabe J.L., Cobaugh D.J., Menegazzi J.J., Fata J. - Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. Ann Emerg Med 1998; 32(3 Pt 1): 329-333.
16. Martin T.G. - Serotonin syndrome, Ann Emerg Med 1996 (28) 520-526.
17. Sporer K.A. - The serotonin syndrome, Drug Safety 1995, (13), 94-104.
18. Şorodoc L., Frasin M., Benchea Beatrice, Ciuhodaru T., Zaharia Ileana – Consideraţii asupra sindromului serotoninergic pornind de la un caz de intoxicaţie polimedicamentoasă, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2002 – vol. 106, nr. 2.
19. Taboulet P., Michard F., Muszynski J. et al - Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33(3): 205-211.
20. Tran T.P., Panacek E.A., Rhee K.J., Foulke G.E. - Response to dopamine vs norepinephrine in tricyclic antidepressant- induced hypotension. Acad Emerg Med 1997; 4(9): 864-868.
21. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997, 85-89.

Capitolul 8. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDRAZIDA ACIDULUI IZONICOTINIC – IZONIAZIDĂ (HIN)

Laurenţiu Şorodoc

Intoxicaţie voluntară, rar accidentală, caracterizată prin afectare hepatică severă, convulsii, acidoză metabolică, până la comă convulsivantă.

Incidenţă: în creştere, corelată cu creşterea numărului pacienţilor tuberculoşi din ultima perioadă. Este relevantă creşterea raportată de *American Association of Poison Control Centers* pentru o perioadă de 6 ani: 1985 – 138 de cazuri de intoxicaţie, 0 decese; 1991 – 2656 intoxicaţii, 6 decese.

Date despre toxic.
Izoniazida (HIN) este hidrazida acidului izonicotinic – bactericid cu acţiune selectivă şi intensă faţă de Mycobacterium tuberculosis, folosit din 1952 în tratamentul şi profilaxia tuberculozei. Se prezintă sub formă de tablete de 50 sau 100 mg (flacon cu 100 bucăţi).
Doza toxică la adult: >1,5 g, de obicei 2-3 g (20-30 tb.). Doza posibil letală > 6-10 g (100 tb.) (~ 200 mg/kg). Doza letală în lipsa tratamentului: >15 g.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei:
⇒ Intoxicaţie aproape exclusiv voluntară.
⇒ Supradozaj.

Rapel fiziopatologic
Afectare hepatică (hepatită toxică) prin metabolitul său, acetilhidrazina, hepatotoxină puternică, obţinută prin N-acetilare hepatică. Dozele antituberculoase produc creşteri enzimatice la peste 10% din pacienţi, dar situaţiile grave, de hepatită clinică sau chiar deces prin insuficienţă hepatică sunt foarte rare. Rata acetilării HIN este diferită între rase. Africanii şi caucazienii au în

proporţie de aproximativ 60% acetilare încetinită (slow acetylators), deci şanse crescute de hepatită toxică prin supradozaj de HIN, comparativ cu asiaticii (10-20% slow acetylators).

Afectarea sistemului nervos – blochează transformarea acidului glutamic în GABA, prin cuplarea cu piridoxal-5-fosfat, forma activă a piridoxinei (vit.B6). Inactivarea enzimelor piridoxal-fosfat dependente şi inhibarea competitivă a piridoxin-kinazei se produce prin metabolitul său, hidrazona. Piridoxal-5-fosfatul este cofactor pentru decarboxilaza acidului glutamic şi GABA transaminaza. Prin scăderea sintezei de GABA apar: convulsii, tulburări psihotice, nevrită optică, comă.

În asociere cu alcoolul produce reacţii de tip disulfiram, prin potenţarea indusă de alcool a degradării piridoxinei fosforilate.

Inhibarea metabolismului lactic prin inhibarea lactat-dehidrogenazei, enzimă necesară convertirii lactatului în piruvat. În consecinţă apar: acidoză lactică, hiatus anionic, acidoză metabolică.

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică:

Date anamnestice de la pacient sau anturaj privind ingestia toxicului. Descoperirea ambalajelor goale de medicament. Primele simptome apar la 45 min., până la 2 ore de la ingestia dozei toxice.

Triada clinică: ***CONVULSII + RESPIRAŢIE ACIDOTICĂ + COMĂ*** este sugestivă pentru diagnostic.

Alte simptome şi semne clinice:

Tulburări digestive: greţuri vărsături. În 5,76% din cazuri apare hepatită toxică cu aspect frust sau cu encefalopatie hepatică (hiperamoniemie, hipertransaminazemie).

Tulburări neurologice:

- Confuzie, vorbire incoerentă, ameţeli, cefalee, agitaţie psihomotorie.
- ROT exagerate, ataxie, midriază, nistagmus, hipertonie musculară.
- Convulsii tonico-clonice cu debut brusc, generalizate, refractare la tratamentul anticonvulsivant obişnuit.
- Comă convulsivantă (tonico-clonică), fără semne de focalizare.

Tulburări cardio-vasculare: tahicardie, HTA sau *hipotensiune până la colaps*.

Tulburări respiratorii: hipersecreţie bronşică, respiraţie acidotică.

Hipertermie.

Confirmarea paraclinică

Dozarea serică a HIN este utilă doar pentru certificarea etiologiei intoxicaţiei, în caz de aspect clinic atipic, sau în situaţia co-ingestiei de HIN. Nu există o corelaţie exactă între nivelul seric al HIN şi severitatea intoxicaţiei, dar, în general, se poate afirma că 45 mg/l este pragul convulsivant, iar 90 mg/l cel comatos.

Hiperglicemie (uneori > 3g/l), glicozurie, hiperlactacidemie.

Hiatus anionic, **acidoză metabolică –** apare în comele cu crize convulsive repetate.

TGP, TGO crescute.

Hiperleucocitoză (20-30.000/ml). Anemie hemolitică se constată la cei cu deficite enzimatice eritrocitare latente în G-6-fosfat-dehidrogenază.

Diagnostic diferenţial

a) Alte come toxice convulsivante cu acidoză metabolică (tabel 1): organoclorate; stricnina; cianuri; antidepresive triciclice; etanol; salicilaţi; metanol; paraldehidă.

Tabel 1. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu HIN cu alte come toxice convulsivante

Toxicul	Semne clinice	Paraclinic
Oxid de carbon	**Coloraţie specifică a tegumentelor** Edem pulmonar acut toxic Mioză	Carboxihemoglobina prezentă
Pesticide organo-clorate	Halena de pesticid Tulburări digestive	Examen toxicologic pozitiv din conţinutul gastric
Stricnina	Tulburări respiratorii Contracţii musculare tetaniforme la excitanţi minori, trismus Discromatopsie în verde	Examen toxicologic calitativ sau cantitativ pozitiv pentru stricnină
Pesticide organo-fosforate	Bradicardie, hipotensiune arterială Mioză	Colinesterază serică scăzută
Antidepresive triciclice	Tulburări de ritm şi/sau de conducere	Examen toxicologic în urină sau conţinutul gastric
Cianuri	Halenă specifică de „migdale amare” Bradicardie Bradipnee cu respiraţii ample Hipertonie musculară	Sângele venos de aspect roşu-carmin
Etanol	Halenă de alcool Congestie facială şi conjunctivală	Alcoolemie
Salicilaţi	Transpiraţii abundente Fenomene hemoragipare	Nivelul salicemiei Hipoglicemie
Metanol	Halenă de metanol Diplopia sau cecitatea preced coma	Evidenţierea metanolului în ser

b) Alte come însoţite de acidoză metabolică şi/sau convulsii:

⇒ ***epileptică*** (coma post-critică – antecedente cunoscute, precedată de aură);

⇒ ***traumatică*** (semne de “marcă traumatică”, prezenţa “intervalului liber”, hemiplegie, midriază unilaterală, semnul Babinski, semne de HIC);

⇒ ***prin hipertensiune intracraniană*** (tumori, AVC hemoragic – hemiplegie, pareză de facial centrală, semnul Babinski, semne de trunchi cerebral, tulburări respiratorii, semne de hipertensiune intracraniană, semne de angajare cerebrală, CT cerebrală precizează diagnosticul);

⇒ ***diabetică*** (halena de acetonă, sindromul de deshidratare, poliurie, glicemie > 400 mg/dl);

⇒ ***uremică*** (halena de amoniac, sindrom de deshidratare, paloare teroasă, fenomene hemoragipare, valori mari ale ureei şi creatinemiei).

Complicaţii

- Pneumonie de aspiraţie.
- Status epilepticus.
- Tulburări neurologice sechelare, polinevrite.
- Hepatită cronică toxică.
- Colaps.
- Stop cardio-respirator.

Evoluţie

Majoritatea intoxicaţiilor uşoare şi medii recuperează fără sechele după 5-8 zile de tratament adecvat. La 10% din intoxicaţiile severe, pacienţii rămân cu sechele (polinevrite senzitive la membrele inferioare, parestezii rapid trecătoare, hepatită cronică toxică, tulburări psihice, amnezie – cu durată de zile/luni).

Deces în caz de intoxicaţii masive (< 7%), chiar la câteva ore de la ingestie, prin *status epilepticus* sau stop respirator urmat de stop cardiac.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**:

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie lentă cu ser fiziologic
3. Monitorizarea ECG şi a presiunii arteriale.
4. Dezobstrucţie oro-faringianã.
5. Oxigenoterapie pe mascã.
6. Termometrizare.
7. Piridoxină – vitamina B_6, i.v. „gram pentru gram" de HIN ingerat.
8. Diazepam 5-10 mg i.v., repetat în caz de convulsii; se administrează doar în lipsa vitaminei B_6.
9. Cărbune activat 1g/kgc (dacă este posibil).

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Monitorizarea echilibrului acido-bazic, electrolitic, EKG, TA, funcţia hepatică, renală.
4. Pacienţii cu convulsii severe şi refractare la tratament, sau în caz de acidoză gravă, se internează în secţia ATI
5. ANTIDOT: ***Piridoxină – vitamina B_6***. În doze egale cu toxicul ingerat, până la 5 g/zi (convulsii) – câte 500 mg i.v. odată, repetat la 15 minute, apoi 1 g/zi i.m. încă 5-7 zile. Vitamina B6 are efect anticonvulsivant, de corectare a acidozei şi a tulburărilor neurologice.
6. Se poate asocia Ca gluconic 10% i.v. lent 10-20 ml (x 2/zi).
7. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   a. **Spălătura gastrică** – optim în primele 1-2 ore post-ingestie.
   b. **Cărbune activat**: Întotdeauna după spălătura gastrică atunci când aceasta se realizează. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g) sau de zece ori cantitatea de HIN ingerată.
   c. Emetizantele sunt contraindicate: risc de convulsii !
   d. Diurezã osmoticã: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie).
   e. **Hemodializa** este indicată în condiţiile rezistenţei la tratamentul energic cu piridoxină. În general, puţine situaţii clinice necesită hemodializă.
8. Piracetam 3-4 f/zi, i.v.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave**:

a. Pacientul convulsiv şi mai ales comatos trebuie intubat şi asistat ventilator.
b. Tratamentul convulsiilor necesită uneori asocierea la piridoxină şi a unui alt agent - **Diazepam 5-10 mg** i.v. repetat la 15 min, până la dispariţia convulsiilor (a nu se depăşi 30 mg). Midazolam (efect la 3 min. de la administrare) 0,5-4 mg, până la 10 mg i.v.
c. Tratamentul acidozei: Bicarbonat de Na 14 $^{0}/_{00}$.

DE REŢINUT:

1. Spălătura gastrică în caz de convulsii este periculoasă; se va realiza doar în primele 1-2 ore şi după intubaţie oro-traheală !

2. Corectarea acidozei metabolice este esenţială în tratament. Controlul convulsiilor cu piridoxină +/- anticonvulsivante de cele mai multe ori induce ameliorarea acidozei !
3. Necunoaşterea cantităţii de toxic ingerat, nu contraindică administrarea de doze mari de antidot !

Bibliografie

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Gossel Th., Douglas Bricker J. - Principles of Clinical Toxicology, Raven Press, Boston, 1994.
3. Hantson Ph., Baud F. - Intoxications aigues medicamenteuses, Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), 1995.
4. Mechem C.C. - Toxicity, Isoniazid, www.eMedicine.com.
5. Osborn H. - Antituberculous agents. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1994:627-638.
6. Popa G. - Vademecum de urgenţe medicale, ediţia a III-a, Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
7. Romero J.A., Kuczler F.J. Jr - Isoniazid overdose: recognition and management. Am Fam Physician 1998; 57(4): 749-752.
8. Shah B.R., Santucci K., Sinert R., Steiner P. - Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. Pediatrics 1995; 95(5): 700-704.
9. Snider D.E. Jr, Caras G.J. - Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 494-497.
10. Sullivan E.A., Geoffroy P., Weisman R. et al - Isoniazid poisonings in New York City. J Emerg Med 1998; 16(1): 57-59.
11. Temmerman W., Dhondt A., Vandewoude K. - Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma. Acta Clin Belg 1999; 54(4): 211-216.
12. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.

Capitolul 9. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SALICILAŢI

Cătălina Lionte

În grupul salicilaţilor se includ acidul salicilic şi derivaţii săi: salicilatul de sodiu, salicilatul de metil, acidul acetilsalicilic şi salicilamida. Acidul acetilsalicilic (Aspirina) şi salicilaţii au fost şi sunt încă mult utilizaţi în tratamentul diverselor afecţiuni reumatismale.

Aspirina este utilizată ca atare sau în diferite asocieri medicamentoase (analgezice, antiinflamatoare, antipiretice – ex. Percodan, Pepto-Bismol, Alka Seltzer, Antinevralgic, Fasconal) şi ca antiagregant plachetar.

Salicilatul de metil este conţinut în preparate topice, de tipul Ben Gay. Salicilatul de metil pur conţine 1,4 g salicilat/ml şi 5 ml (o linguriţă) din această soluţie este potenţial letală pentru un copil de 2 ani.

Incidenţă

Un studiu personal asupra 15497 pacienţi cu vârste peste 16 ani, diagnosticaţi cu intoxicaţii acute exogene spitalizate în ultimii 10 ani la Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe a arătat că ponderea intoxicaţiei cu salicilaţi a fost de 2 % din totalul intoxicaţiilor (288 cazuri). Aceste intoxicaţii au fost înregistrate la grupe tinere de vârstă (16-29 ani), predominant la sexul feminin (fig.1).

Date despre toxic. Doze toxice

Există variaţii individuale considerabile în ceea ce priveşte toxicitatea salicilaţilor. Astfel, la unele persoane, fenomenele toxice pot apare la o doză zilnică de 3 g, în timp ce la altele, doze de 10 g/zi pot fi foarte bine suportate. Doze de 10-30 g salicilat de sodiu sau Aspirină au cauzat decese la adulţi, dar s-a comunicat şi un caz care a supravieţuit după ingestia unei doze de 130 g Aspirină. La

copii, o doză de metilsalicilat de 4 ml (4,7 g) poate fi fatală. Concentraţii ale salicilatului de 35 mg/ 100 ml ser şi mai mari sunt întotdeauna urmate de efecte toxice. Severitatea potenţială a unei doze de salicilaţi ingerate acut este apreciată astfel:

⇒ Intoxicaţie minoră sau absentă: doze < 150mg/kg;

⇒ Intoxicaţie uşoară-moderată: 150-300 mg/kg;

⇒ Intoxicaţie severă: 301-500 mg/kg;

⇒ Intoxicaţie potenţial letală: > 500 mg/kg.

Se consideră că dozele toxice sunt la copii în jur de 480 mg/kg, iar la adult, doze de peste 500 mg/kg sunt potenţial letale.

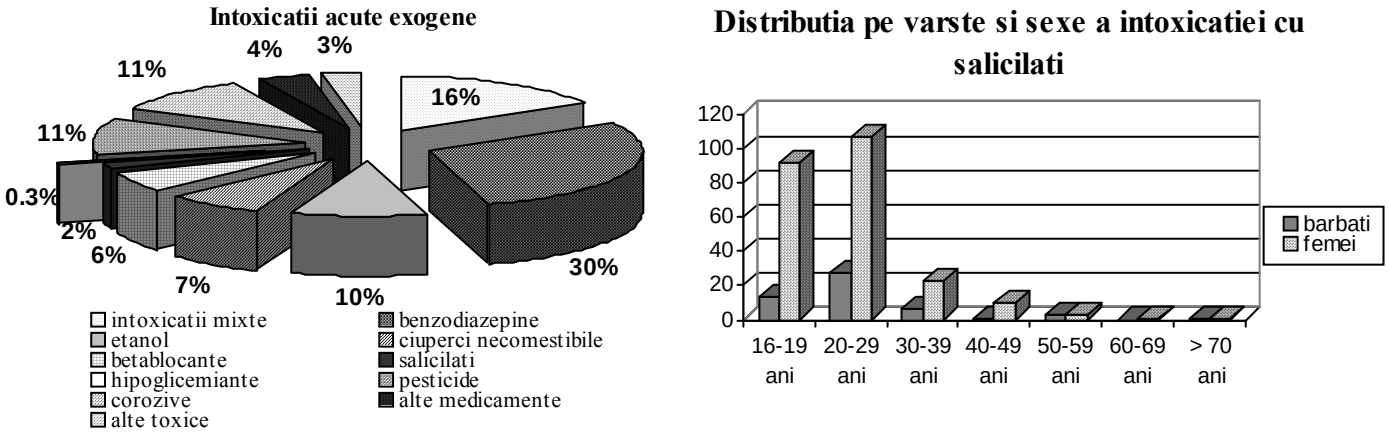


Fig.1. Ponderea intoxicaţiei cu salicilati în lotul studiat şi distributia după vârstă şi sex

Rapel fiziopatologic

Salicilaţii se absorb foarte repede pe toate căile. Absorbţia lor depinde într-o oarecare măsură de pH. Salicilatul de metil aplicat extern se absoarbe atât de rapid încât primele urme de medicament apar în urină la 15 minute de la efectuarea fricţiunii, explicând apariţia intoxicaţiilor la copii, la care s-au aplicat oncţiuni externe pe zone mari ale pielii şi la adulţii cu psoriazis.

Viteza de absorbţie a salicilaţilor pe cale digestivă depinde de gradul de golire a stomacului. Când drogul se află în soluţie, absorbţia depinde în primul rând de pH-ul acesteia, deoarece numai forma neionizată a medicamentului se absoarbe pe cale digestivă. Absorbţia are loc atât la nivelul stomacului, dar mai ales la nivelul primei porţiuni a intestinului subţire. După numai 30 minute de la ingestie, salicilaţii apar în sânge în concentraţii apreciabile, iar concentraţia maximă, după ingestia unei singure doze, este atinsă la 2 ore de la ingestie.

Aspirina se absoarbe ceva mai lent comparativ cu salicilatul de sodiu. În stomac, la pH acid, salicilaţii sunt sub formă neionizată, liposolubilă, putând traversa membranele celulare. În intestin, unde pH-ul este alcalin, salicilaţii se găsesc sub formă ionizată, mai puţin absorbabilă (aşa se explică faptul că acţiunea erozivă a salicilaţilor asupra mucoasei intestinale se întâlneşte mai rar). Dacă se alcalinizează mediul gastric şi salicilaţii devin ionizaţi, diminuă trecerea lor prin membrana celulară. În ansamblu, cantitatea totală de salicilaţi absorbită nu este deloc diminuată, deoarece salicilaţii sunt solubilizaţi şi impregnează mai mult mucoasa digestivă.

În sânge, ionul salicilat circulă liber şi fixat de proteine, mai ales de albumine, în proporţie de 50%. După absorbţie, salicilaţii sunt rapid distribuiţi în toate ţesuturile şi lichidele corpului. Concentraţii crescute au fost găsite în rinichi, ficat, miocard, plămâni şi mai puţin în sistemul nervos. La copil, concentraţiile din sistemul nervos sunt proporţional mai mari decât cele găsite la

adulţi. Salicilaţii traversează bariera placentară şi se constată că mortalitatea perinatală este mai mare când mamele utilizează derivaţi ai acidului salicilic în cursul sarcinii.

Biotransformarea salicilaţilor are loc la nivelul diferitelor ţesuturi, mai ales în ficat. Principalii metaboliţi rezultaţi din catabolizarea salicilaţilor sunt acidul saliciluric, glucuronizii şi unii produşi de oxidare, ca acidul gentizinic. Salicilaţii sunt eliminaţi în principal pe cale renală şi în mică măsură prin salivă, bilă, fecale. Eliminarea renală începe la numai 15 minute după ingestie. Salicilatul se elimină ca acid salicilic în proporţie de 10%, acid saliciluric 75%, salicilic fenolic 10% şi acil 5% glucuronizi şi acid gentizinic 1%. Eliminarea renală este relativ lentă: 50% în primele 24 ore şi urme fine în următoarele 2 zile şi chiar mai mult. Eliminarea se face prin filtrare glomerulară, reabsorbţie tubulară a ionului salicilat şi prin secreţie tubulară a salicilo-conjugaţilor. Când pH-ul urinar este acid, excreţia salicilaţilor nu este inhibată, iar când pH-ul este alcalin, eliminarea urinară a salicilaţilor este mult crescută, datorită scăderii reabsorbţiei tubulare. Alcalinizarea urinii creşte eliminarea salicilaţilor liberi, fracţiunea difuzibilă şi toxică. De exemplu, la pH urinar 8, 80% din salicilaţi se excretă sub formă liberă.

Toxicitatea asupra mucoasei gastroduodenale

Salicilaţii alterează funcţiile celulelor gastrice:

- scad sinteza de mucus gastric protector;
- cresc permeabilitatea mucoasei pentru ionii de hidrogen, absorbţia crescută de acid salicilic stând la baza unei retrodifuziuni de H^+, cu scăderea potenţialului transmembranar.

Acţiunea salicilaţilor este potenţată de prezenţa sărurilor biliare şi de alcoolul etilic.

Toxicitatea asupra sistemului nervos central (SNC) şi centrului respirator

Salicilaţii au efecte toxice asupra SNC, îndeosebi asupra centrilor respiratori. Efectele toxice nervoase sunt atât directe, determinate de concentraţia toxicului în ţesutul cerebral, cât şi indirecte, prin epuizarea rezervelor glucidice din creier, cu toate că glicemia este normală. Sunt afectaţi în special nucleii perechii VIII de nervi cranieni, zona chemoreceptorilor din aria postremă (implicată în geneza greţurilor şi vărsăturilor) şi mai ales centrii respiratori bulbari. Salicilaţii iniţial stimulează (fie direct, fie prin creşterea sensibilităţii la CO_2) şi apoi deprimă aceşti centri, antrenând întâi hiperventilaţia şi apoi hipoventilaţia alveolară.

Salicilaţii inhibă schimburile anionice în eritrocit, afectând şi transportul CO_2, dependent de schimburile HCO_3^-. Creşterea concentraţiei de CO_2 în patul capilar la nivelul SNC (bulb în special) stimulează centrul respirator, determinând hiperventilaţie.

Ionul salicilat determină polipnee şi hiperventilaţie prin acţiune directă numai dacă salicemia atinge 35 mg/100 ml ser; când aceasta depăşeşte 50 mg/ 100 ml ser, polipneea se însoţeşte şi de dispnee severă. Ulterior apare efectul depresor, cu hipoventilaţie şi acidoză respiratorie prin retenţie de CO_2. Deplasarea hidrogenului în spaţiul extracelular va genera în final acidoză sistemică (fig. 2).

Toxicitatea asupra metabolismelor

Acidoza metabolică este explicată nu numai de prezenţa acidului salicilic însuşi, dar şi prin interferenţele ionilor de salicilaţi cu metabolismele carbohidraţilor, lipidelor, proteinelor şi aminoacizilor. Inhibiţia enzimelor ciclului acidului citric produce creşterea acizilor lactic şi piruvic circulanţi. Salicilaţii stimulează metabolismul lipidic şi cresc producţia de corpi cetonici, acid β–hidroxibutiric, acid acetoacetic şi acetonă. Deshidratarea şi aportul alimentar redus datorită vărsăturilor contribuie la dezvoltarea cetozei. Catabolismul proteic este accelerat, sinteza proteică redusă şi aminotransferazele, responsabile de interconversia aminoacizilor, sunt inhibate.

Salicilaţii induc creşterea masivă a producerii de acizi organici, prin inhibarea dehidrogenazelor. Rezultă creşterea nivelului de aminoacizi circulanţi şi aminoacidurie; aceasta din urmă este accentuată de inhibiţia reabsorbţiei tubulare active a aminoacizilor.

Toxicitatea salicilaţilor asupra metabolismelor se exercită în primul rând asupra metabolismului energetic. Salicilaţii împiedică reacţiile de formare a legăturilor macroergice fosfatice (biosinteza de ATP) şi multe alte reacţii care depind de acestea (sinteza glutaminei, glicogenului, încorporarea acizilor aminaţi în proteine, etc.). Scăzând nivelul energetic celular, salicilaţii determină indirect creşterea compensatorie a glicolizei aerobe (creşte consumul de O_2 şi producţia de CO_2), a cărei energie oxidativă este transformată în energie calorică, ce se pierde prin piele. Aşa se explică hipertermia din intoxicaţia cu salicilaţi, ce contrastează cu efectul antipiretic al salicilaţilor în doze terapeutice. Salicilaţii inhibă activitatea diverselor enzime, negativează balanţa azotată şi activează lipoliza.

Perturbarea metabolismului glucidic se explică prin scăderea rezervelor de glicogen de la nivelul ficatului şi muşchilor. De regulă, salicilaţii produc hipoglicemie, prin creşterea folosirii glucozei de către ţesuturile periferice şi prin inhibarea neoglucogenezei hepatice (fig.2).

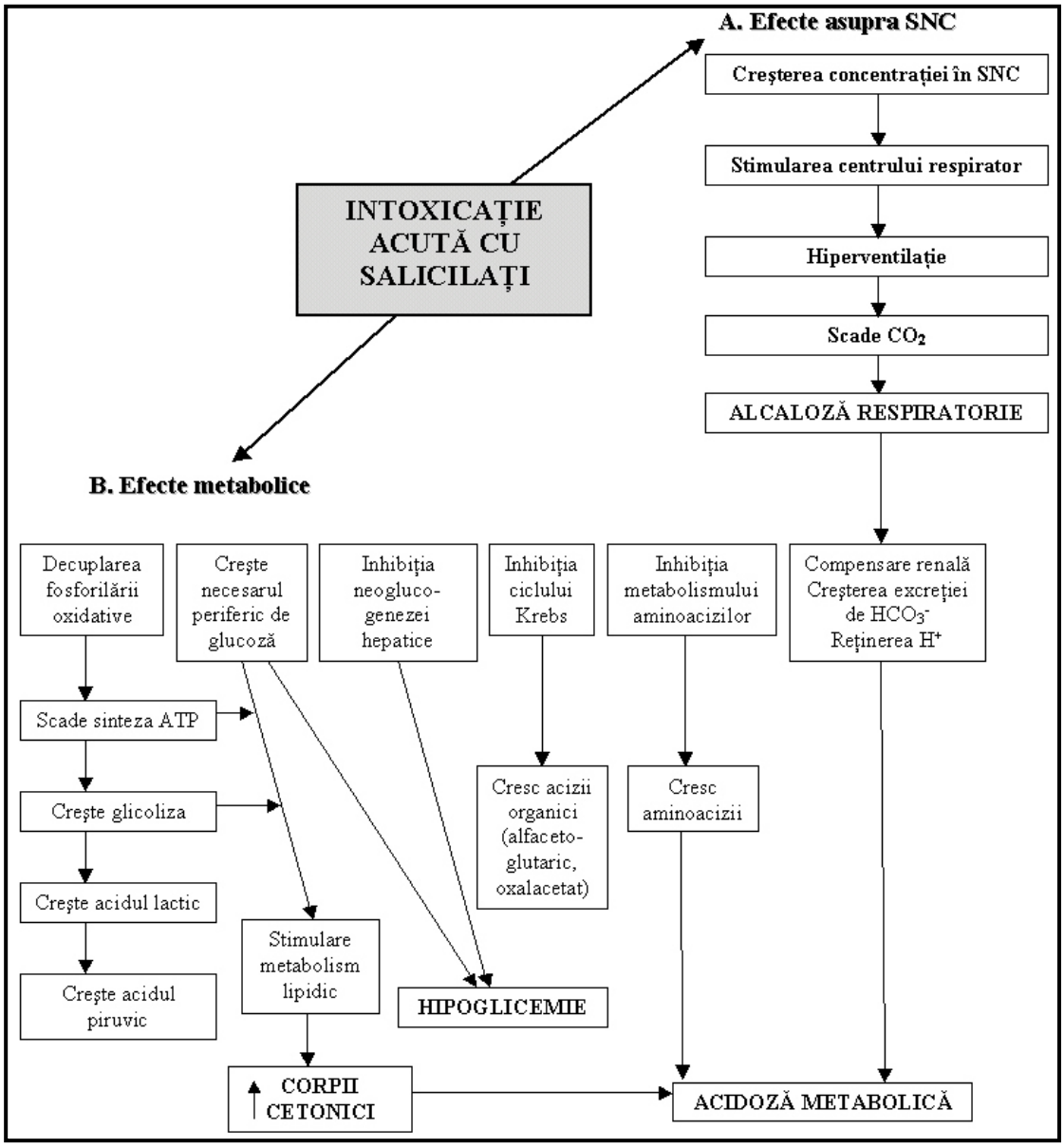


Fig. 2. Mecanisme toxodinamice în intoxicaţia acută cu salicilaţi *(adaptat după Voicu)*

Mecanismul hipoglicemiant al salicilaţilor pare a fi multiplu:

- inhibiţia neoglucogenezei;
- depleţia glicogenului hepatic şi muscular;
- scăderea lipolizei şi a disponibilităţii de AGL, care presupune creşterea utilizării periferice a glucozei;
- creşterea sensibilităţii celulelor beta-pancreatice la glucoză
- stimularea secreţiei de insulină, deşi în cursul hipoglicemiei, insulinemia plasmatică este mai frecvent scăzută decât crescută;
- discretă acţiune de tip insulin-like în periferie.

Accidentele hipoglicemice survin mai frecvent la copii aflaţi în stare de nutriţie precară, în ciuda nevoilor metabolice crescute de glucoză (ca în stările infecţioase). Ca tratament, la toţi pacienţii deprimaţi se administrează 50 ml dextroză 50% sau 1 ml/kg, chiar dacă glicemia serică este normală.

Un alt efect toxic al salicilaţilor asupra metabolismelor constă în inhibiţia sintezei prostaglandinelor PGE_1 şi PGE_2.

Toxicitatea respiratorie

Dozele mari de salicilaţi pot provoca edem pulmonar de origine centrală. Edemul necardiogenic se explică printr-o predominanţă adrenergică, cu creşterea volumului ventricular stâng în diastolă şi creşterea fluxului limfatic pulmonar, consecutiv blocării prostaglandinelor şi prin efectul toxic direct al salicilaţilor asupra endoteliului pulmonar, cu extravazare de fluid.

Toxicitatea asupra mecanismelor de coagulare

Salicilaţii perturbă mecanismele de coagulare pe multiple căi:

- inhibiţia agregării plachetare;
- creşterea activităţii fibrinolitice;
- creşterea timpului de sângerare;
- hipoprotrombinemie (latentă şi redresabilă prin administrarea de vitamină K_1).

Alte efecte toxice

Între efectele toxice foarte rare produse de salicilaţi, sunt de amintit: proteinurie tranzitorie; hematurie microscopică; infiltraţia grasă a ficatului (în cazurile fatale) prin efect hepatotoxic direct.

Elemente de diagnostic clinic

<u>Toxidromul salicilic</u> se caracterizează prin următoarele simptome şi semne clinice:

- tinitus;
- greţuri, vărsături;
- febră;
- convulsii;
- comă;
- acidoză metabolică sau alcaloză respiratorie;
- hipoglicemie;
- hipokaliemie.

Anamneza va evidenţia circumstanţele de producere a intoxicaţiei, felul preparatului ingerat şi tipul intoxicaţiei (voluntară sau accidentală). Intoxicaţia cronică la vârstnici sau la pacienţi cu afecţiuni psihiatrice va fi mai dificil de evidenţiat anamnestic.

Tabel 1. Manifestările clinice întâlnite în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Manifestări respiratorii:	Tahipnee, respiraţie Küssmaul, edem pulmonar acut necardiogen, apnee, pneumonie de aspiraţie stop respirator.
Manifestări cardio-vasculare:	Tahicardie, aritmii (ex. tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, extrasistolie ventriculară), asistolă, hipotensiune arterială şi degradare hemodinamică subită (secundară depresiei respiratorii).
Manifestări neurologice: ***1. "Beţia salicilică"*** ***2. Encefalopatie*** (în formele severe)	Cefalee, vertij, vâjâituri în urechi, surditate tranzitorie, scăderea acuităţii vizuale, ambliopie, fotofobie şi tremurături. Letargie, agitaţie, delir însoţit de halucinaţii vizuale şi auditive, comă, fenomene reversibile sub tratament cu glucoză (glucoza cerebrală este scăzută).
3. Coma salicilică (în intoxicaţiile severe cu salicilaţi)	Asociată cu agitaţie, halucinaţii, convulsii, tahipnee sau respiraţie Küssmaul. Pacienţii vor prezenta caracteristic transpiraţii şi fenomene hemoragipare cutanate (echimoze, purpură) sau mucoase (gingivoragii, hematemeză, melenă).
4. Convulsiile	Au semnificaţie de prognostic rezervat şi sunt explicate prin tulburările electrolitice, acido-bazice, hipoglicemie şi edemul cerebral.
Manifestări ale organelor de simţ:	Acufene, ototoxicitate, tinitus (când salicemia este > 30 mg/dl), surditate.
Manifestări digestive:	Greţuri, vărsături, dureri epigastrice, posibil hematemeză (prin procese iritative locale şi prin tulburări de coagulare). Se mai pot întâlni perforaţii intestinale, pancreatită şi hepatită toxică (prin toxicitate cronică, rar acută – sindrom Reye).
Manifestări genitourinare:	Albuminurie, insuficienţă renală acută (complicaţie rară), secundară mai ales insuficienţei multisistemice din formele grave de intoxicaţie.
Manifestări cutanate:	Transpiraţii profuze, hipertermie, , dermatite de contact (în cazul aplicării preparatelor topice).
Manifestări hematologice:	Manifestări hemoragipare cutanate sau mucoase, coagulare intravasculară diseminată (în cadrul insuficienţei multisistemice secundară toxicităţii cronice a salicilaţilor).

Nomograma Done permite definirea severităţii unei intoxicaţi printr-o ingestie unică, în raport de nivelul plasmatic (fig.3). Nomograma Done nu poate fi utilizată în cazul intoxicaţiilor acute cu salicilaţi ingeraţi de peste 24 ore sau pe parcursul a mai multe ore (doze repetate), în intoxicaţia cronică cu salicilaţi, la pacienţii cu insuficienţă renală şi după ingestia tabletelor de Aspirină cu eliberare enterică.

Salicilatul de metil induce în intoxicaţia acută manifestări asemănătoare cu ale Aspirinei. Semnele de excitare centrală, hiperpneea intensă şi hiperpirexia sunt fenomenele care domnia tabloul clinic. Mirosul medicamentului poate fi detectat în halena bolanvului, în urină sau lichidul de vărsătură.

Intoxicaţia cronică cu salicialţi

Apare insidios, la pacienţii vârstnici deoarece: aceştia urmează tratamente pe termen lung pentru artrite, pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale sau coronariene; ingeră mai multe medicamente, din care, frecvent, mai multe conţin în compoziţie salicilaţi; au afecţiuni cardiace sau pulmonare de fond care alterează volumul minut cardiac sau produc stază hepatică şi împiedică în final metabolizarea salicilaţilor; au funcţia renală scăzută.

Intoxicaţia cronică este frecvent diagnosticată greşit drept demenţă, psihoză acută, encefalopatie, cetoacidoză alcoolică, sepsis, ceea ce duce la cifre ridicate ale mortalităţii.

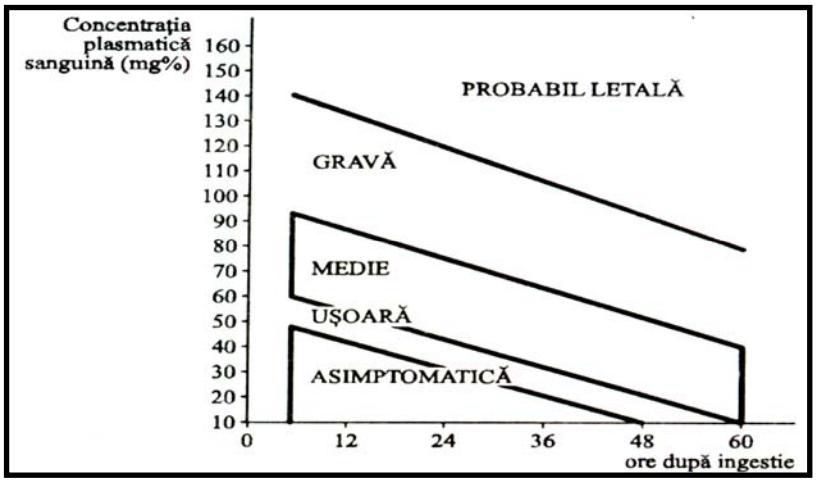


Fig. 3. Nomograma DONE (1978) – Corelaţia dintre gravitatea intoxicaţiei cu salicilaţi şi concentraţia lor plasmatică.

Confirmarea paraclinică

Sunt necesare următoarele investigaţii:

1. **Teste sanguine obligatorii:**
   - glicemie – hipoglicemie sau hiperglicemie;
   - electroliţi – hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie;
   - calcularea găurii anionice – care este scăzută;
   - rezerva alcalină, pH-ul sanguin – acidoză metabolică;
   - gazele sanguine;
   - creatinină, uree (repetate la fiecare 12 ore, până se obţine corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice);
   - teste hepatice – citoliză hepatică;
   - indicele de protrombină scăzut, timp de sângerare crescut;
   - hemoleucogramă.

2. **Teste toxicologice**

Testul calitativ de identificare a prezenţei salicilaţilor în urină (metoda colorimetrică Trinder, bazată pe reacţia ionului feric cu salicilatul) sau **testul cu clorură ferică** – se adaugă 1-2 picături de soluţie clorură ferică 10% în 1 ml de urină; dacă urina se colorează în roşu purpuriu testul este pozitiv şi semnifică prezenţa salicilaţilor.

Metode mai specifice de determinare cantitativă a salicilaţilor sunt metodele spectrofotometrice, gazcromatografice şi lichid cromatografică. Determinarea salicilemiei, la 6 ore de la ingestie, permite aprecierea severităţii intoxicaţiei: între 15-50 mg/dl – formă uşoară; 50-110 mg/dl – gravitate medie; peste 110-120 mg/dl – intoxicaţie severă.

Salicemia determinată sub 6 ore de la ingestie nu poate aprecia corect toxicitatea (nu s-a încheiat absorbţia salicilaţilor). În cazul intoxicaţiei cornice, salicemia este în jur de 30-40 mg/dl, însă formele clinice sunt frecvent grave.

3. **ECG** va evidenţia unde T aplatizate, prezenţa undelor U şi alungirea intervalului QT, care reflectă hipokaliemia, diversele aritmii.

4. **Explorări imagistice:**
   - radiografie toracică la pacienţii cu forme severe de intoxicaţie, edem pulmonar sau hipoxemie;
   - radiografie abdominală pe gol, ecografie abdominală, CT, endoscopie digestivă superioară, pentru identificarea farmacobezoarilor de salicilaţi.

Diagnostic diferenţial

Intoxicaţia acută moderat/severă trebuie diferenţiată de:

- Alte intoxicaţii: etilenglicol, clor, hidrocarburi, fier, pesticide (organofosforice şi carbamaţi), teofilină, cafeină;
- Cetoacidoza alcoolică;
- Sevraj la alcool, droguri;
- Afecţiuni respiratorii: astm, embolie pulmonară, plămân de şoc;
- Meningită, encefalită;
- Sindromul Reye.

Coma salicilică trebuie deosebită de:

- Alte come toxice însoţite de acidoză: metanol, etanol, toluen, hidrazidă, oxid de carbon, cianuri;
- Come metabolice însoţite de acidoză: cetoacidozică diabetică, hiperlactacidemică, uremică.

Trebuie făcut un diagnostic diferenţial şi între intoxicaţia acută şi cronică cu salicilaţi, fiindcă la salicemii egale, intoxicaţia cronică este mai severă decât cea acută, datorită hiperventilaţiei crescute, a deshidratării, stării de comă mai profundă şi convulsiilor (tabel 2).

Astfel, o salicemie < 35 mg/dl în intoxicaţia acută nu determină simptome, pe când o salicemie de 35-50 mg/dl în intoxicaţia cronică produce o acidoză sistemică ce poate întuneca prognosticul.

Complicaţiile sunt reprezentate de colapsul cardiovascular, insuficienţa respiratorie, convulsiile terminale, edemul pulmonar acut, insuficienţa renală, insuficienţa organică multisistemică, coagularea intravasculară diseminată şi stopul respirator.

Evoluţie, prognostic

Evoluţia este în general favorabilă sub tratament intensiv instituit precoce. Convulsiile, edemul pulmonar, tulburările de ritm, stopul respirator prin mecanism central pot antrena un prognostic vital rezervat. Mortalitatea în intoxicaţia cu salicilaţi citată în literatură este de 1%.

Tabel 2. Efectele toxictăţii acute şi cronice ale salicilaţilor

Intoxicaţie acută	Intoxicaţie cronică
- Adult tânăr - Intoxicaţie voluntară (suicid) - Mortalitate < 2% - Este utilă nomograma Done - Hemodializa are indicaţie la salicemii > 120 mg/dl la 6 ore - Administrare repetată de cărbune activat - Convulsiile – Diazepam - Edemul pulmonar – restricţie de fluide - Diureză cu manitol	- Vârstnici sau copii mici - Supradozaj terapeutic - Mortalitate până la 25% - Nu este utilă nomograma Done - Confundată cu altă patologie: infarct miocardic, ischemie mezenterică, infecţii respiratorii, encefalopatie sau acidoză de etiologie necunoscută. - Edem pulmonar, edem cerebral - Sunt mai importante deshidratarea, simptomele nervos-centrale, acidoza metabolică (pH > 7,32), morbiditatea - Hemodializa indicată pentru salicemii > 60 mg/dl la vârstnici cu acidoză severă şi alterarea stării de conştienţă.

Tratament

În etapa prespital:

1. stabilizarea respiraţiei;
2. asigurarea libertăţii căilor aeriene;
3. linie venoasă şi asigurarea circulaţiei;
4. transport în poziţie laterală de securitate a pacienţilor inconştienţi.

În spital:

1. Se vor interna în serviciul de terapie intensivă pacienţii cu simptome şi semne majore de intoxicaţie (neurologice, metabolice, cardio-pulmonare).
2. Pacienţii cu semne minore de intoxicaţie se vor interna pentru supraveghere în clinica medicală.
3. Se vor interna obligatoriu, indiferent de nivelul salicilemiei copiii şi vârstnicii, pacienţii cu intoxicaţie cronică cu salicilaţi şi cei care au ingerat preparate cu eliberare prelungită (retard).
4. În tratamentul intoxicaţiei acute cu salicilaţi tratamentul intensiv simptomatic şi suportiv trebuie imediat instituit.
5. **Nu există antidot.**
6. Tratamentul constă în principal din evacuarea salicilaţilor din tubul digestiv şi prevenirea absorbţiei lor în continuare, corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice şi mijloace de creştere a eliminării salicilaţilor (tabel 3).
7. Corecţia tulburărilor acido-bazice se va face la toţi pacienţii cu salicemie de peste 35 mg/dl.
8. Glicemia trebuie monitorizată atent. O hiperglicemie iniţială este urmată de hipoglicemie, care va agrava fenomenele neurologice ale acestor bolnavi. De notat că glicemia tisulară poate fi mai mică decât cea plasmatică.
9. Avantajele hemodializei la aceşti pacienţi sunt următoarele: creşte clearence-ul de eliminare al salicilaţilor, corectează atât dezechilibrele hidroelectrolitice, cât şi pe cele acidobazice. Hemodializa va fi indicată la toţi pacienţii cu manifestări severe ale intoxicaţiei (simptome neurologice persistente, edem pulmonar, insuficienţă renală), acidoză profundă refractară (deteriorare progresivă în ciuda tratamentului conservator i.v. cu $NaHCO_3$), pacienţi comatoşi sau cu manifestări de encefalopatie şi toxicitate cardiacă severă şi la pacienţii cu salicemii de peste 100 mg/dl în intoxicaţia acută sau 40-50 mg/dl în intoxicaţiile cronice.
10. Dializa peritoneală nu este la fel de eficientă ca hemodializa şi se va utiliza doar când aceasta din urmă nu este disponibilă. În acest caz, lichidul dializabil introdus intraperitoneal trebuie să conţină 5 % albumină, pentru a mări eliminarea salicilaţilor prin legare de proteine.
11. În cazul ingestiilor accidentale, cu doze < 150 mg/kg, pacienţii fără semne de intoxicaţie se vor putea externa după un interval de urmărire de 24 ore de la ingestie.

DE REŢINUT

1. Intoxicaţia cu salicilaţi trebuie suspectată în faţa unui pacient cu acuze vagi şi simptome precum anxietate, tahipnee, agitaţie, delir, tinitus, sau care prezintă o combinaţie de alcaloză respiratorie cu acidoză metabolică.
2. Hipoglicemia trebuie căutată şi tratată la pacientul cu intoxicaţie salicilică, mai ales la copii.
3. Hiperventilarea unui pacient cu intoxicaţie salicilică intubat, pentru a preveni acidoza letală (înainte de intubare, pacientul hiperventilează singur).
4. Evitarea practicării spălăturii gastrice la domiciliu, dacă transportul la spital se poate face rapid.
5. Evitarea alcalinizării “oarbe”.
6. Formele de Aspirină retard, pot da salicemii ridicate pe perioade îndelungate.

Tabel 3. Tratamentul în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Stabilizare		Decontaminare	
1. rehidratarea;	- soluţie glucoză şi salină, în cantităţi ce asigură un debit urinar de 100-200 ml/oră.	1. epurarea toxicului până la absorbţie;	- emeza, spălătura gastică, în primele 60 minute de la ingestie; - cărbune activat 1 g/kg administrat repetat, adsoarbe eficient salicilaţii; - laxative – polietilenglicol 2 l/oră; - clisme evacuatorii (preparate retard).
2. corectarea deficitelor electrolitice;	- pentru corecţia hipopotasemiei se calculează după formula: G corporală x 0,2 x nr. mEq/l necesari; - la potasemie < 2,5 mEq/l se administrează 10-20 mEq/oră.		
3. corecţia acidozei;	- 1-2 mEq/ kg bicarbonat de sodiu.	2. epurarea toxicului după absorbţie;	- alcalinizarea urinii până la un pH urinar de 8-8,5 creşte eliminarea salicilaţilor prin captarea lor în tubii renali: $NaHCO_3$ 1-2 mEq/kg în bolus, apoi p.i.v. cu 1000 ml G5% cu $NaHCO_3$ 100-150 mEq/l şi KCl 20-40 mEq/l. - hemodializa indicată la o salicemie de 100-120 mg% sau în caz de convulsii. - hemoperfuzie.
4. edemul pulmonar necardiogenic;	- oxigen; - intubaţie şi ventilaţie cu presiune expiratorie pozitivă.		
5. tetania hipocalcemică;	- gluconat de calciu 5-10 ml i.v.		
6. hipoglicemia cerebrală;	- la toţi pacienţii deprimaţi se administrează 50 ml glucoză 50% sau 1 ml/kg, chiar dacă glicemia serică este normală.	3. tratament de susţinere	- aceleaşi măsuri ca la stabilizare; - monitorizarea funcţiilor perturbate.
7. convulsiile;	- simptomatic: Diazepam 5-10 mg i.v. - eliminarea salicilaţilor prin hemodializă.	4. combaterea tulburărilor de coagulare	- vitamină K 2,5-5 mg i.v. /zi
8. leziunile gastrice	- misoprostol, alcaline, sucralfat protejează mucoasa gastrică prin scăderea retrodifuziunii H^+; - Omeprazol sau anti-H_2	5. combaterea hiperpirexiei	- împachetări, gheaţă, temperatură ambiantă scăzută.

SINDROMUL REYE PRODUS DE SALICILAŢI

Sindromul encefalopatiei acute non-inflamatorii cu insuficienţă hepatică a fost descris ca entitate distinctă în 1963 de R.D.K. Reye, în Australia şi câteva luni mai târziu, de G.M. Johnson în Statele Unite.

Rapel etiopatogenic

Aspirina, acizii valproic, adipic, benzoic, izovaleric, 3-mercaptopropionic şi 4-pentenoic sunt implicaţi în patogeneza sindromului Reye, bolii emetizante jamaicane şi alte afecţiuni înrudite toxic-induse. Aceste afecţiuni se caracterizează prin:

- Hiperamoniemie;
- Hipoglicemie;
- Steatoză microveziculară;
- Encefalopatie.

Un efect similar îl are şi un anxiolitic non-benzodiazepinic, Panadiplon, care a demonstrat efecte hepatotoxice la pacienţi voluntari, iar experimental s-a dovedit că produce hipoglicemie de gravitate medie în a 12-a zi de tratament şi steatoză microveziculară la animalele de experienţă.

Sindromul Reye, rar întâlnit, poate apare la copiii mici, după un episod pseudo-gripal. Afecţiunea se mai numeşte "encefalopatia şi degenerarea grasă a viscerelor". Hipoglicemia face parte în 50% din cazuri din tabloul clinic. Prognosticul este în general fatal. În S.U.A., incidenţa sindromului Reye a diminuat după ce salicilaţii nu au mai fost utilizaţi în pediatrie.

Etiologic afecţiunea pare a fi dată de o tulburare metabolică multiplă declanşată de substanţe toxice (salicilaţi etc.) sau de diferite infecţii virale (în special virusul gripal B). Pentru acest motiv a fost interpretată ca o variantă a "bolii vărsăturilor jamaicane"(intoxicaţia hipoglicinică).

În sindromul Reye mitocondriile sunt anormale din punct de vedere morfologic şi activităţile unor enzime mitocondriale sunt diminuate. S-a sugerat că sindromul Reye este răspunsul metabolic la un defect mitocondrial global. Studii experimentale au demonstrat că salicilaţii şi celelalte substanţe implicate în apariţia acestui sindrom induc translaţia permeabilităţii mitocondriale (mitochondrial permeability translation - MPT), prin deschiderea unui por cu înaltă conductanţă, ciclosporin-sensibil, în membrana internă mitocondrială, cauzând balonizare, depolarizare şi decuplare a fosforilării oxidative. Inducerea MPT este un mecanism fiziopatologic obişnuit ce produce injuria mitocondrială în sindromul Reye şi afecţiunile înrudite. Apariţia acestui sindrom s-ar datora inhibării beta-oxidării mitocondriale de către medicament. Substratul metabolic îl reprezintă alterarea căii oxidative mitocondriale cu depresia oxidării AGL, depresia sintezei apoproteinelor-VLDL, reducerea enzimelor ciclului Krebs sau depresia sistemului carnitinei (ca în ficatul gras acut de sarcină). Se acumulează aminoacizi ca glutamina, lisina şi alanina, precum şi amoniacul şi AGL.

Morfopatologic se constată:
- degenerare grasă a muşchilor şi a organelor care conţin muşchi;
- steatoza microveziculară extinsă reprezintă substratul morfologic al insuficienţei hepatice acute în cadrul sindromului Reye;
- în hepatocite se acumulează alte tipuri de grăsimi decât trigliceridele (AGL, colesterol, fosfolipide) sub formă de picături mici în lizozomii secundari, fără fuzionarea acestora;
- aspectul hepatocitelor este spumos, cu nucleul situat central, fiind afectate zonele 1 sau 3;
- inflamaţia este discretă şi ocazional poate apare colestaza centrizonală, iar necroza poate fi minimă, mai ales în zona 1 acinară, sau dimpotrivă masivă;
- pot coexista acumulări lipidice în tubii renali şi ocazional în miocard, creier şi pancreas;
- la microscopia electronică se evidenţiază anomalii mitocondriale.

Diagnostic şi tratament

Clinic, boala se manifestă prin:
- Greaţă şi vărsături recurente severe;
- Febră;
- Alterarea stării de conştienţă până la comă (poate surveni prin hiperamoniemie, hipoglicemie sau edem cerebral);
- Convulsii;
- Sindrom hemoragipar;
- Hipotensiune arterială;
- Hipoglicemie;

- Insuficienţă renală;
- Lezare pancreatică.

Biochimic se constată creşterea moderată a transaminazelor, a bilirubinei, prelungirea timpului de protrombină. Când hipoglicemia este prezentă, insulinemia este scăzută, iar hormonul de creştere crescut. Glucagonul exogen nu creşte glicemia, iar prin biopsia hepatică se poate pune în evidenţă absenţa sau scăderea marcată a depozitelor glicogenice. Se pot pune în evidenţă modificări importante în concentraţia plasmatică a unor aminoacizi.

Criteriile de diagnostic sunt:

⇒ Encefalopatie acută non-inflamatorie, cu alterarea stării de conştienţă;

⇒ Disfuncţie hepatică, cu biopsie care arată modificări steatozice sau creşteri de peste 3 ori valorile normale ale transaminazelor şi/sau amoniacului;

⇒ Nu există o altă cauză a edemului cerebral sau a afectării hepatice;

⇒ Examenul LCR cu 8 sau < 8 leucocite/mm^3;

⇒ Biopsia cerebrală ce demonstrează edem cerebral fără inflamaţie perivasculară sau meningeală.

Tulburarea nu are tratament specific. Perfuziile cu glucoză au o utilitate de moment. Terapia este suportivă, de corecţie a anomaliilor metabolice, hipoglicemiei, hiperamoniemiei şi prevenirea sau controlul edemului cerebral. Evoluţia este uneori fatală, chiar în absenţa necrozei hepatice.

Bibliografie

1. Buck M.L., Grebe T.A., Bond G.R. – Toxic reaction to salicylate in a newborn infant: similarities to neonatal sepsis, J. Pediatr., 122(6): 955-8, 1993.
2. Curry S.C. – Salicylates, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
5. Gherasim L. – Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
6. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
7. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
8. Grigorescu M., Pascu O. – Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
9. Kreplick L.W. – Toxicity, Salicilate from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.
10. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
11. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. – Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
12. Mogoş Ghe. – Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
13. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală, 1988.
14. Ruskosky D., Schauben J., Kunisaki T. – Urinary Alkalinization Compared to Multidose Activated Charcoal for the Enhancement of Salicylate Elimination, Jacksonville Medicine, 6, July, 1998.

15. Schmidt P., Caraccio T.R., Mofenson H.C. – The mortality rate of salicylate poisoning, J Toxicol Clin Toxicol; 36(6):639., 1998.
16. Seltzer H.S. – Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am, Mar;18(1): 163-83, 1989.
17. Sepulveda S., Sauvageon X., Jedrec J.P., Salamagne J.C., Richter F., Fuilla C., Tabuteau B., Julien H. – Ghid practic de medicină de urgenţă prespitalicească, versiunea în limba română sub egida Societăţii de Medicină de Urgenţă şi Catastrofă din România, Ed. LIBRA, p.227-293, 1995.
18. Sherlock Sheila & Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
19. Trost L.C., Lemasters J.J. – The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury, J. Pharmacol.Exp.Ther., 278: 3, 1000-5, 1996.
20. Ulrich R.G., Bacon J.A., Brastetter D.G., Cramer C.T., Funk G.M., Hunt C.E., Petrella D.K., Sun E.L. – Induction of a hepatic toxic syndrome in the Dutch-belted rabbit by a quinoxalinone anxiolytic, Toxicology, 98: 1-3, 187-98, 1995.
21. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
22. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
23. Weiner Debra L. – Reye Syndrome, in Emergency Medicine/Pediatrics, http://www.emedicine.com/EMERG/topic399.htm, 02, 2001.
24. ***OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE, 3rd Edition, 1994.
25. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.

Capitolul 10. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN

Cătălina Lionte

Acetaminofenul, cunoscut şi ca Paracetamol, se găseşte în sute de preparate pentru răceală, tuse şi antalgice, fie singur (ex. Paracetamol, Tylenol, Panadol – cp.500 mg, etc.), fie în combinaţie cu alte droguri precum anticolinergicele, antihistaminicele (ex. Paracetamol Sinus, Tylenol Cold, Coldrex etc.), barbituricele, cafeina, musculorelaxantele, narcoticele, fenotiazinele şi simpatomimeticele. Răspândirea sa largă şi popularitatea pe care şi-a câştigat-o după 1960 ca agent analgezic – antipiretic mai puţin toxic decât aspirina, dar şi disponibilitatea sa şi în preparate ce se eliberează fără prescripţie medicală explică incidenţa crescută a intoxicaţiilor accidentale sau voluntare cu acest produs. Intoxicaţia cu acetaminofen poate avea ca rezultat necroza hepatică potenţial fatală.

Intoxicaţiile cu acetaminofen reprezintă a doua cauză principală de intoxicaţii acute în S.U.A. Un studiu retrospectiv asupra intoxicaţiei acute cu acetaminofen a evidenţiat că, într-o perioadă de 10 ani (1991-2000), în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe s-au înregistrat 73 cazuri, care au reprezentat 0,5 % din totalul de 15497 pacienţi cu intoxicaţii acute exogene spitalizaţi în această perioadă.

Rapel fiziopatologic

Acetaminofenul, folosit frecvent în practică pentru efectele sale antalgice şi antipiretice, când este luat în cantităţi ce depăşesc dozele terapeutice cauzează necroză centrolobulară în relaţie directă cu doza. Dozele de 10-15 g produc leziuni hepatice evidente clinic, iar cele de 25 g produc hepatită fulminantă. Toxicitatea consecutivă supradozării Paracetamolului este direct corelată cu metabolizarea sa, cu apariţia şi acumularea unor metaboliţi cu înaltă toxicitate (tabel 1).

Tabel 1. Parametri farmacocinetici ai paracetamolului.

Concentraţii terapeutice:	- 5-20 mg/ml;
Legarea de proteine:	- 25-50 %;
Metabolism şi eliminare:	- 90 % glucuronid şi sulfat; - 5% nemodificat; - 5% oxidare: intermediar toxic;
Timp de înjumătăţire:	- 2-3 ore;
Doză toxică minimă la adult:	- 5-15 g;
Doză letală:	- 13-25 g;
Hepatotoxicitate:	- la peste 50% dintre intoxicaţi: 250 mg/kg; - la 100% dintre intoxicaţi: 350 mg/kg.

Acetaminofenul este rapid şi aproape complet absorbit din tractul gastrointestinal. Concentraţiile plasmatice ating un vârf în 30-60 minute şi semiviaţa plasmatică este de 2 ore după doze terapeutice. Acetaminofenul este relativ uniform distribuit în majoritatea fluidelor organismului. Legarea drogului de proteinele plasmatice este variabilă, doar 20-50% poate fi legat la concentraţiile atinse în timpul intoxicaţiei acute. După doze terapeutice, 90-100% din medicament poate fi regăsit în urină din prima zi, în principal după conjugarea hepatică cu acid glucuronic (60%), sulfuric (35%) sau cisteină (3%). Au mai fost detectate mici cantităţi de metaboliţi hidroxilaţi şi deacetilaţi. O mică proporţie de acetaminofen ia calea metabolizării prin citocromul P450, de unde prin N-hidroxilare formează N-acetil-benzochinonimină, un metabolit intermediar foarte reactiv. Acest metabolit reacţionează în mod normal cu grupările sulfhidril ale glutationului. Totuşi, după ingestia unor doze mari de acetaminofen, acest metabolit se formează în cantităţi ce duc la depleţia glutationului hepatic. În aceste circumstanţe, creşte reacţia cu grupurile sulfhidril ale proteinelor hepatice şi poate rezulta necroză hepatică, posibil ca rezultat în parte a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazei Ca^{2+} - dependente şi fragmentării ADN ca o consecinţă a acesteia. Orice situaţie care conduce la depleţia glutationului va creşte toxicitatea, aşa cum creşterea depozitelor de glutation o va diminua. Postul şi alcoolul scad glutationul mitocondrial, N-acetilcisteina reface depozitele de glutation. Enzima P450 2E1 implicată în apariţia metabolitului reactiv NAPQI e stimulată de alcool şi inhibată de cimetidină. Vârsta avansată şi insuficienţa renală pot avea un rol ajutător important. Sindromul alcool-paracetamol este cea mai frecventă cauză de insuficienţă hepatică acută în S.U.A. şi Australia.

Tractul gastrointestinal, ficatul şi plămânii sunt trei sedii potenţiale ale metabolizării paracetamolului.

Toxicitatea hepatică

Aşa cum se arată în figura 1, Acetaminofenul este metabolizat în principal în ficat pe trei căi principale: glucuronidare, sulfatare şi oxidare după administrare pe cale orală. Citocromii umani CYP2E1, precum şi CYP1A2 şi CYP3A4 pot converti acetaminofenul în metaboliţi reactivi care formează legături covalente cu proteinele şi prin urmare cauzează efectele toxice.

Când sunt ingerate doze mari de acetaminofen (> 10 g), geneza în exces a NAPQI va produce consumul şi epuizarea glutationului redus, endogen, legându-se suplimentar de o serie de enzime şi alte proteine tiolice cu funcţii critice la nivel hepatic sau la alte niveluri, putând rezulta necroza hepatică (probabil parţial ca rezultat a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazelor Ca^{2+}-dependente şi producerii fragmentării ADN). Metabolitul rămas în exces după epuizarea glutationului va produce lipoperoxizi. Formarea de radicali liberi nu pare a fi implicată în iniţierea hepatotoxicităţii, dar poate fi implicată în propagarea secundară a acesteia. Se propune şi un mecanism alternativ al hepatotoxicităţii metabolitului activ (toxic) al paracetamolului

şi anume legarea covalentă de proteinele şi enzimele tiolice esenţiale pentru funcţia şi structura hepatocitului.

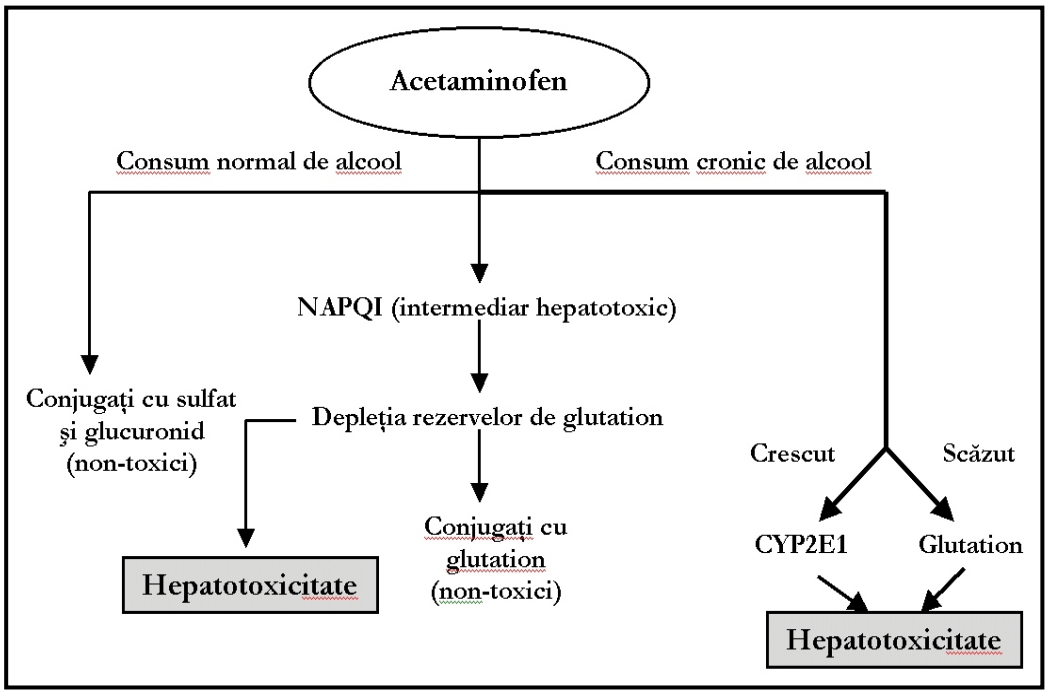


Fig. 1. Efectul consumului de alcool asupra metabolismului Acetaminofenului.

La om, există o sensibilitate individuală la doze toxice de paracetamol, deoarece peste 20% dintre cei cu concentraţii plasmatice toxice nu dezvoltă hepatotoxicitate. Mai mult, la numai jumătate din pacienţii fără tratament antidot, dar cu concentraţii toxice de paracetamol la nivel plasmatic, se evidenţiază leziuni hepatice grave, din care 1-2% dezvoltă o insuficienţă hepatică fatală.

Efectul consumului de alcool asupra toxicităţii paracetamolului este variabil (fig.1). Interacţiunea alcool etilic-acetaminofen este complexă, consumul acut sau cronic de alcool având efecte opuse. Ingestia acută de etanol inhibă oxidarea microsomială a paracetamolului atât la animale, cât şi la om, protejând asupra afectării hepatice la om. Efectul protector dispare când etanolul este eliminat şi intervalul de timp între ingestia etanolului şi paracetamolului este critic.

Mulţi autori raportează că toxicitatea paracetamolului este crescută la alcoolicii cronici. Aceştia sunt mai vulnerabili la efectele toxice ale acetaminofenului în timpul primelor zile ale sevrajului, dar dozele maxime terapeutice administrate în această perioadă nu au efecte adverse asupra testelor funcţionale hepatice. Consumul cronic de alcool induce enzimele microsomiale P_{450} – dependente şi creşte riscul hepatotoxiciţii paracetamolului, chiar la doze terapeutice. În această situaţie se descrie insuficienţă hepatică acută, cu mortalitate ridicată.

Sunt consemnate efecte toxice hepatice ale acetaminofenului şi la subiecţi non-alcoolici, care ingeră alcool în doze uzuale şi acetaminofen în doze terapeutice.

În concluzie, până la clarificarea tuturor aspectelor privind interacţiunea alcool-paracetamol la alcoolicii cronici, toţi pacienţii care consumă alcool în exces trebuie consideraţi a avea un risc de afectare hepatică importantă după o intoxicaţie acută cu paracetamol şi să fie trataţi cu N-acetilcisteină.

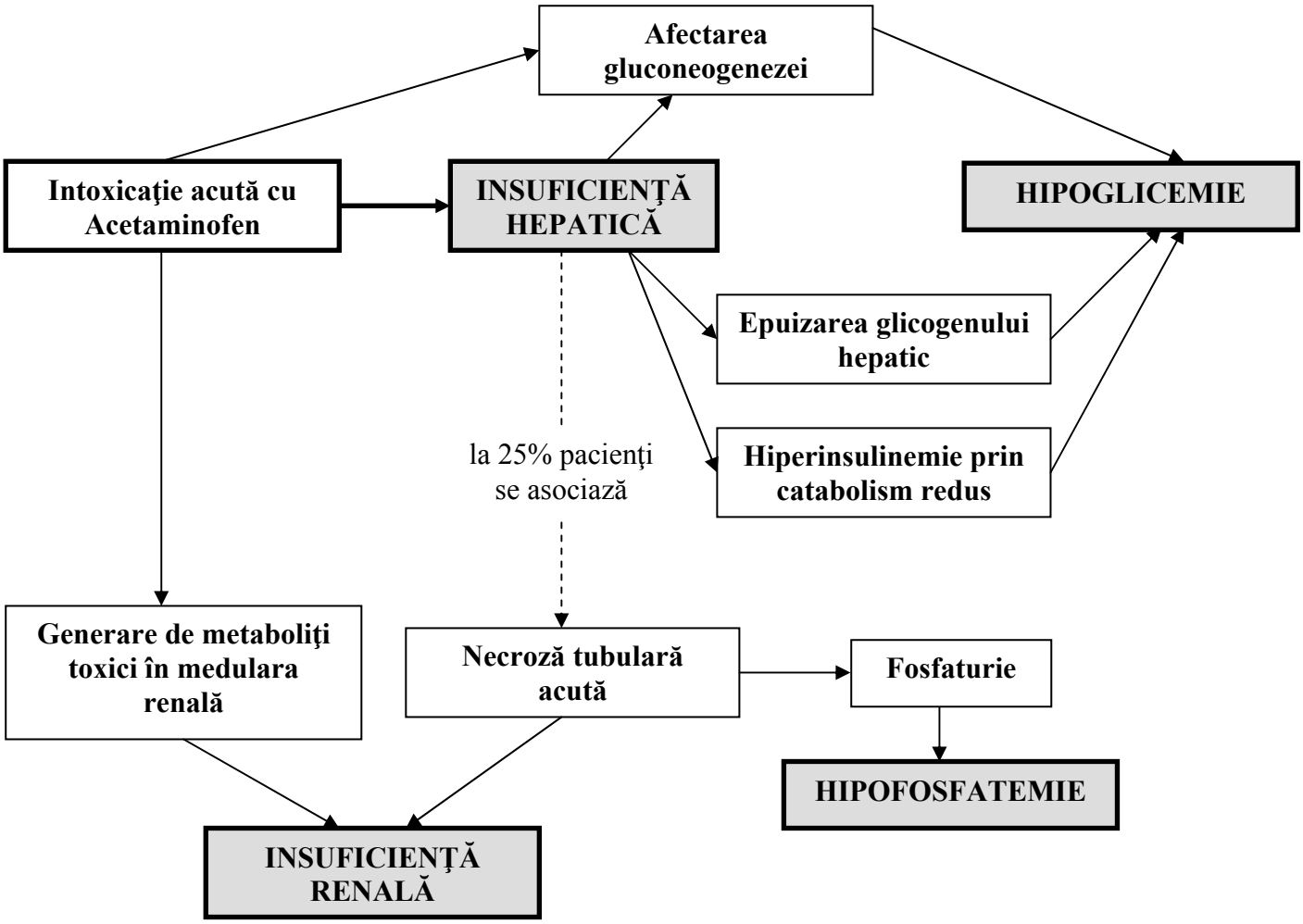


Fig.2. Mecanisme ale toxicităţii sistemice şi complicaţii ale intoxicaţiei acute cu acetaminofen

Coma şi acidoza metabolică sunt prezente tot foarte rar, la pacienţi cu ingestia unor doze masive de acetaminofen. În cazuri izolate, s-au raportat pancreatită şi necroză miocardică difuză, aritmii, hemoragii gastrointestinale, edem cerebral, la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Hiperlactacidemia şi acidoza metabolică sunt complicaţii metabolice adiţionale ale intoxicaţiei acute cu paracetamol. Hiperlactacidemia tranzitorie observată în primele 15 ore după ingestia unor doze chiar mici de paracetamol este secundară inhibiţiei respiraţiei mitocondriale şi creşterii producţiei de lactat, putând să fie asociată acidozei metabolice. În formele grave de intoxicaţie (concentraţii plasmatice de acetaminofen > 500mg/l la 4 ore după ingestie), acidoza poate fi asocită cu comă. O hiperlactacidemie şi acidoză tardive apar la pacienţii care se prezintă tardiv şi dezvoltă afectare hepatică cu scăderea clearence-ului lactatului. La aceşti pacienţi, acidoza lactică are semnificaţie de prognostic rezervat.

Elemente de diagnostic clinic

Doza minimă toxică de acetaminofen este de 150 mg/kg la copil sau aproximativ 7,5 g la adulţi. Se descriu două situaţii clinice distincte. Una este ingestia în cantităţi mari de acetamiofen în scop suicidar, iar cealaltă este situaţia alcoolicilor cronici care ingeră cantităţi mici (doze terapeutice) în scop analgezic. Evoluţia clinică a intoxicaţiei acute cu acetaminofen poate fi sistematizată în 4 faze. (tabel 2).

Evoluţia clinică a intoxicaţiei severe (netratate) cu paracetamol trece prin etapele:

- Comă instalată brusc prin hipoglicemie, la 24-72 ore de la ingestie;

- Encefalopatie hepatică gradul 3, la > 72 ore de la ingestie;
- Encefalopatie hepatică gradul 4, la 96-120 ore de la ingestie;
- Leziuni de trunchi cerebral, la > 96 ore de la ingestie.

Tabel 2. Tabloul clinic al intoxicaţiei acute cu paracetamol (>200 mg/kg).

Stadiu	Simptomatologie
INIŢIAL (0-24 ore)	• Asimptomatic; • Anorexie; • Greaţă; Vomă; Dureri abdominale; • Letargie; • Transpiraţii; Paloare.
INTERMEDIAR (24-48 ore)	• Falsă bunăstare; • Dureri la palparea ficatului +/- dureri abdominale generalizate; • Tahicardie; Hipotensiune posibilă prin depleţie volemică; • Ocazional icter discret; • Cresc valorile TGO, TGP, bilirubinei, timpului de protrombină;
HEPATIC (3-4 zile)	• Encefalopatie hepatică (confuzie, letargie, comă); • Continuă vărsăturile; • Icter; • Sângerare; • Creşterea valorilor TGO, TGP, bilirubinei, timpului de protrombină; • Hipoglicemie; • Modificări ECG sugestive pentru atingerea miocardică; • Dureri lombare, rinichi sensibili la palpare; • Posibil sindrom hepato-renal; • Pancreatită;
FINAL (după 5 zile – 14 zile)	• Exitus posibil în 4-18 zile prin insuficienţă hepatică; • Sau evoluţie favorabilă cu normalizarea testelor funcţionale hepatice; • Refacerea arhitecturii hepatice (în aproximativ 3 luni).

Confirmarea paraclinică

Diagnosticul precoce este vital în tratamentul intoxicaţiei acute cu acetaminofen, existând metode de determinare rapidă a concentraţiilor drogului în plasmă. Nomograma Rumack-Matthew (fig.3) este utilă ca mijloc predictiv al toxicităţii, pe baza concentraţiilor serice de acetaminofen la peste 4 ore după ingestia unei doze acute. Nu este utilă în cazul ingerării unor prize repetate, a preparatelor cu eliberare prelungită, la pacienţii cu ingestie cronică de acetaminofen, sau la cei cu ingestia unor asocieri de toxice (ex. anticolinergice, opioide, etc.).

Oricum, terapia nu va fi întârziată până la rezultatul laboratorului, dacă anamneza este sugestivă de intoxicaţie.

Investigaţiile de laborator vor evidenţia:

- transaminaze – crescute (> 1000 UI/l în formele severe);
- bilirubină – crescută;
- glicemie – scăzută;
- creatinină – crescută;
- pH < 7,3;
- lactat – crescut;
- proteinurie şi hematurie la cei cu necroză tubulară acută;
- fosfatemie – scăzută;
- amilaze – crescute;
- timp de protrombină – alungit;
- factorii de coagulare II, V, VII – scăzuţi.
- trombocite – scăzute;

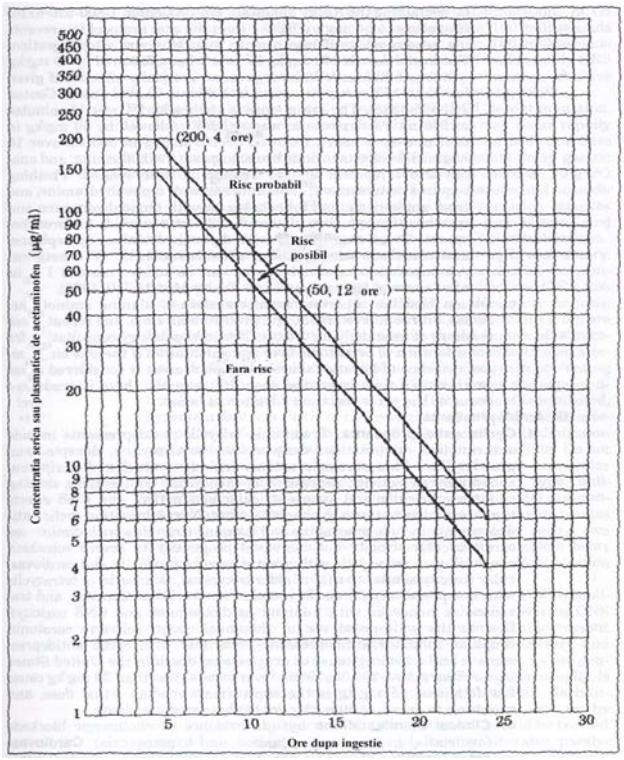


Fig.3. Nomograma Rumack-Matthew pentru aprecierea hepatotoxicităţii acetaminofenului

Explorările imagistice necesare sunt:

- CT cerebral – evidenţiază edemul cerebral la pacienţii care se prezintă tardiv în evoluţia intoxicaţiei, cu encefalopatie;
- Ecografia hepatică – evidenţiază hepatomegalia moderată în stadiul tardiv (hepatic) al intoxicaţiei.

Autopsia evidenţiază la cazurile cu evoluţie infaustă - afectare hepatică caracteristică acetaminofenului (similară celei descrise experimental), cu necroză celulară centrolobulară confluentă (zona 3), aşa cu se prezintă în fig. 4.

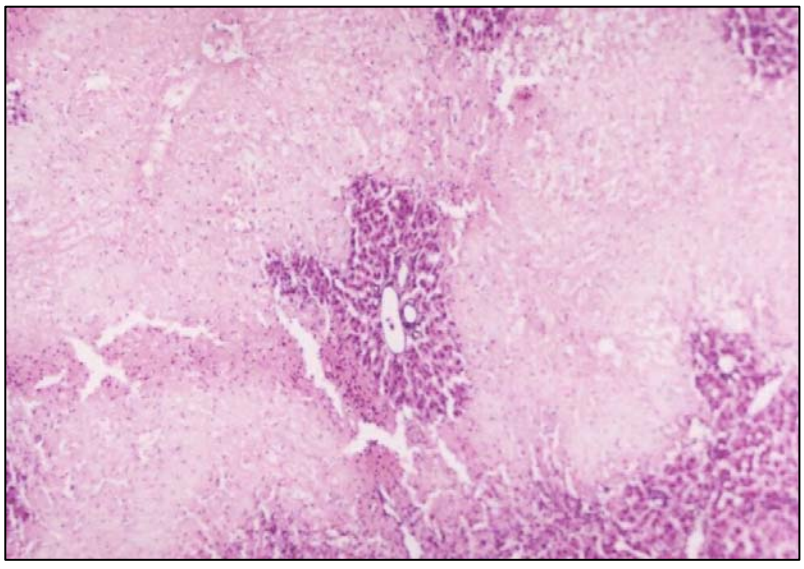


Fig. 4. Arii confluente de necroză pericentrovenulară, cu păstrarea hepatocitelor periportale - animal intoxicat cu Panadol®(paracetamol), la 7 zile de la administrarea toxicului. HE x 10 (studiu experimental).

Diagnosticul diferenţial

Trebuie avute în vedere pentru diagnostic diferenţial:

- gastrita şi ulcerul peptic;
- gastroenteritele (în stadiul iniţial sau intermediar al intoxicaţiei);
- hepatita;
- pancreatita;
- intoxicaţii cu alte toxice hepatice (amatoxine din ciuperci necomestibile, solvenţi etc.);
- sindromul hepatorenal sau insuficienţa hepatică, de alte cauze (în stadiul intermediar şi hepatic al intoxicaţiei acute).

O altă problemă este diferenţierea între afectarea hepatică toxică produsă de acetaminofen şi hepatita alcoolică (tabel 3)

Tabel 3. Elemente de diferenţiere între hepatita alcoolică şi toxicitatea acetaminofenului.

	Toxicitate Acetaminofen	**Supradoză în scop de suicid**	**Hepatită alcoolică**
Activitate AST	Mult crescută	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Uzual < 300 UI/l.
Activitate ALT	Crescută, dar mai puţin ca AST	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Normală sau uşor crescută
Raport AST/ALT	> 2	< 2	> 2
Timp de protrombină	Uşor crescut	Iniţial normal, apoi mult crescut	Crescut, dar de regulă normal
Acetaminofen sanguin	Normal sau uşor crescut	Crescut	Nivel normal.
AST: aspartat aminotransferază; ALT: alanin aminotranferază.			

Complicaţiile sunt reprezentate de sângerări digestive, pancreatită, necroză miocardică şi aritmii consecutive, insuficienţă renală.

Evoluţie, prognostic

Formele clinice uşoare şi medii evoluează în general favorabil, mai ales dacă prezentarea la medic şi tratamentul antidot s-a început rapid. Formele clinice grave evoluează spre comă hepatică prin insuficienţă hepatică fulminantă, cu prognostic rezervat în absenţa transplantului hepatic. Aşa cum s-a mai arătat, creatinina > 3,4 mg/dl, pH < 7,3 care nu se corectează prin administrarea de fluide, reprezintă factori de prognostic rezervat.

Mortalitatea este de 2-20% în formele severe de intoxicaţie.

Tratament

Conduita în faţa unei intoxicaţii cu acetaminofen este diferită în ***funcţie de momentul prezentării la medic, după ingestia unei doze toxice***.

Sub 8 ore de la ingestie:

1. Recoltare de sânge pentru determinarea nivelului de acetaminofen;
2. Administrarea de cărbune activat 50 g (la adult) şi lavaj gastric – în cazul prezentării sub 1 oră de la ingestia toxicului;

3. Administrare de antidot – N-acetilcisteină (NAC) dacă nivelul plasmatic de paracetamol este peste cel terapeutic sau dacă au fost ingerate cantităţi > 150 mg/kg (în absenţa determinărilor plasmatice de paracetamol);
4. Determinarea timpului de protrombină (TP), INR, transaminazelor şi creatininei;
5. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol sunt sub limita terapeutică;
6. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.

8-15 ore după ingestie:

1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;
2. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg;
3. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol determinate sunt sub limita terapeutică;
4. În paralel cu tratamentul antidot, repetarea investigaţiilor biologice (cu excepţia concentraţiei plasmatice de acetaminofen);
5. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.

15-24 ore după ingestie:

1. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg;
2. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;
3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC;
4. Dacă acestea sunt anormale sau dacă pacientul este simptomatic, se va continua tratamentul cu NAC 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore, repetat până la remisia fenomenelor.
5. Monitorizarea investigaţiilor biologice.

> 24 ore de la ingestie:

1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;
2. Administrarea imediat de NAC dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg sau pacientul este simptomatic sau are analize anormale;
3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC şi continuarea eventual a tratamentului cu NAC 10 mg/kg în 1000 ml glucoză 5%, în 16 ore, până la remisia simptomelor, dacă pacientul are risc de a dezvolta insuficienţă hepatică fulminantă.

Am sistematizat măsurile terapeutice în intoxicaţia acută cu acetaminofen în tabelul 4.

Antidotul pentru această intoxicaţie este N-acetilcisteina (NAC), care acţionează prin mai multe mecanisme protective. Precoce în evoluţia intoxicaţiei, NAC previne formarea şi acumularea metabolitului toxic NAPQI. NAC măreşte depozitele de glicogen, se combină direct cu NAPQI ca un substituient de glutation şi măreşte conjugarea cu sulfat. NAC funcţionează şi ca un anti-inflamator şi antioxidant, având efecte inotrope şi vasodilatatoare, care îmbunătăţesc fluxul microcirculaţiei şi cedarea oxigenului la ţesuturi. Efectele protectoare ale NAC sunt mai mari când acesta este administrat în primele 8 ore de la ingestie. Oricum, indiferent de ora ingestiei, preparatul trebuie administrat, deoarece a scăzut mortalitatea la pacienţii care se prezintă tardiv, când este instalată insuficienţa hepatică fulminantă (în absenţa acetaminofenului în ser).

Tratamentul cu N-acetilcisteină trebuie început deci în primele 8 ore de la ingestia dozelor toxice de acetaminofen, dar tratamentul este totuşi indicat chiar şi la 24 ore de la ingestie. Pe baza datelor existente, regimul de tratament pe cale orală de 72 ore (iniţial 140 mg/kg, apoi după 4 ore 70 mg/kg la fiecare 4 ore, 17 administrări în total) este la fel de eficient ca cel de 20 ore pentru

situaţiile când N-acetilcisteina se administrează intravenos (150 mg/kg în 200 ml glucoză 5% în 15 minute, apoi 50 mg/kg în 500 ml G 5% în 4 ore urmată de 100 mg/kg în 1000 ml G 5% în 16 ore). La pacienţii cu istoric de abuz de alcool şi administrare de doze terapeutice sau supradoze de paracetmol s-a evidenţiat un vârf al transaminazelor de peste 800 U/L, care a avut ca rezultat o mortalitate de 32%. La această categorie, tratamentul cu NAC nu a avut o eficienţă prea mare datorită prezentării tardive la spital sau a diagnosticării întârziate.

Alt preparat recomandat ca antidot în intoxicaţia cu paracetamol, cu eficienţă comparabilă cu NAC, este metionina, care se administrează oral 2,5 g (36 mg/kg) la fiecare 4 ore, timp de 12 ore.

Tabel 4. Tratamentul intoxicaţiei cu acetaminofen.

1. Măsuri imediate:	• evaluarea funcţiilor vitale; • determinarea circumstanţelor de producere a intoxicaţiei; • recoltarea de produse biologice pentru determinări toxicologice;
2. Epurare a toxicului până la absorbţie în primele 1-2 ore:	• cărbune activat 1 g/kg, p.o. sau de 10 ori doza de toxic ingerată; • decontaminarea digestivă (emeză sau lavaj gastric) – doar în cazul ingestiei concomitente de alte toxice; • purgative osmotice (sulfat de sodiu sau manitol 20% - 200 ml);
3. Epurare a toxicului după absorbţie:	• hemodializă; • hemoperfuzie; • plasmafereză; • toate scad T1/2 al acetaminofenului, fiind utile în formele grave.
4. Antidot:	♦ N-acetilcisteină 140 mg/kgc iniţial, 70 mg/kgc la 4 ore, 3-4 zile; ♦ sau Metionină 2,5 g p.o., apoi încă 3 doze de 2,5 g la 4 ore (10 g în 12 ore);
5. Tratament de susţinere:	♦ Reechilibrare hidroelectrolitică, acido-bazică, metabolică, calorică; ♦ Antiemetice: Metoclopramid 10-20 mg i.v. (până la 1 mg/kg sau 3 mg/kg/zi, în doze divizate); Ondansetron (Zofran) 0,15 mg/kg sau 8 mg i.v. la fiecare 8 ore (3 doze în total); ♦ Administrare de Vitamină K_1, plasmă proaspătă, pentru tulburările de coagulare; ♦ Terapia edemului cerebral în contextul encefalopatiei (manitol i.v., corticoizi, diuretice); ♦ Susţinerea funcţiilor vitale.

Tratamentul insuficienţei hepatice fulminante în intoxicaţia acută cu acetaminofen constă în:

1. tratament antidot – NAC (dacă nu a fost încă început) şi/sau se continuă tratamentul început cu 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore până la revenire;
2. glucoză 10% i.v. pentru prevenirea hipoglicemiei, cu monitorizarea glicemiei;
3. antagonişti ai receptorilor H2 (ranitidină, nizatidină) i.v. pentru a reduce riscul de hemoragii gastrointestinale;
4. menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi administrare de fosfat de potasiu i.v. dacă e prezentă hipofosfatemia severă;
5. corectarea acidozei severe (pH < 7,2) şi monitorizarea echilibrului acidobazic;
6. plasmă proaspătă dacă survin sângerări active (vit.K este mai puţin eficientă);
7. nu se vor folosi sedative, fiind de preferat ventilaţia mecanică de la început;
8. manitol i.v. dacă apare encefalopatia; ar fi utilă monitorizarea presiunii intracraniene;
9. tratamentul infecţiilor (obişnuit sunt cu stafilococi sau cu germeni din tractul gastrointestinal);

10. dializă sau hemofiltrare în caz de insuficienţă renală;
11. transplant hepatic.

Transplantul hepatic este de luat în considerare la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă care nu răspund la terapia de susţinere. Nu va fi de luat în considerare devreme (în prima săptămână), deoarece mulţi pacienţi reuşesc să se refacă, în ciuda citolizei importante din etapele iniţiale ale intoxicaţiei.

Indicaţii:

1. Hipoglicemia recurentă;
2. Acidoza lactică (pH < 7,3 la 2 zile după ingestia toxicului şi reechilibrare hidrică);
3. Timpul de protrombină ce continuă să crescă peste 100 secunde şi la 4 zile după debutul intoxicaţiei;
4. Creatinina serică > 3,4 mg/dl;
5. Encefalopatia de grad înalt (3 sau 4)
6. Raport >30 al factorilor de coagulare VIII / V.

DE REŢINUT

1. Intoxicaţia cu acetaminofen poate avea ca rezultat necroza hepatică potenţial fatală.
2. La etilicii cronici, doze terapuetice de acetaminofen sunt responsabile de apariţia insuficienţei hepatice acute.
3. Decontaminarea digestivă (emeză sau lavaj gastric) se practică doar în cazul ingestiei concomitente de alte toxice.
4. NAC trebuie administrată în primele 8 ore de la ingestie, chiar înainte de a obţine rezultatul dozării acetaminofenului, dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg sau pacientul este simptomatic.
5. NAC poate fi administrată şi tardiv în evoluţia intoxicaţiei (la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă a scăzut mortalitatea).

Bibliografie

1. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
2. Farrell S.E. - Toxicity, Acetaminophen, eMedicine Journal, Vol. 3, Nr. 1, January 22, 2002.
3. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
4. Gherasim L.- Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
7. Gyamlani G. Geeta, Parikh C.R. – Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental, Critical Care, 6:155-159, 2002.
8. Lee W. M.-Medical progress : Drug-induced hepatotoxicity, N.E.J.Med., vol. 333, nr. 17, 1995
9. Linden C.H. – Acetaminophen, Emergency Medicine Plus: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, 1996.
10. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.

11. Lionte Cătălina, Teleman S., Mungiu O.C., Mihailovici Maria-Sulatana – Aspecte morfologice în intoxicaţia acută experimentală cu Panadol®(paracetamol), Romanian J.Path, vol.6,1&2, 209-216, 2003.
12. Lionte Cătălina, V. Şunel, J. Hurjui, Felicia Grădinariu, S. Teleman, O.C. Mungiu – Efectele unor derivaţi originali de sinteză ai metioninei în intoxicaţia acută experimentală cu paracetamol. Revista Infomedica, nr.10 (104), pg.24-30, 2002.
13. Lionte Cătălina, J. Hurjui, O.C. Mungiu, V. Şunel, Felicia Grădinariu - Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută experimentală cu Panadol® (paracetamol) Revista medico-chirurgicală, vol.106, nr.3, Supliment editat cu ocazia Simpozionului "Zilele Spitalului Universitar C.F. Iaşi" 31 oct.-1 nov. 2002, pg. 368-372, 2002.
14. McClain C.J., Price S., Barve S., Devalarja R., Shedlofsky S. – Acetaminophen hepatotoxicity: an update, Curr Gastroenterol Rep, 1(1):42-9, 1999.
15. Meredith T.J., Vale J.A., Proudfoot A.T. – Poisoning caused by analgesics, in Oxford Textbook of Medicine, Eds. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warell D.A., 3rd edition, Oxford, 1996.
16. Mogoş Ghe., Sitcai N. - Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală,1988.
17. Prescott F. L. – Paracetamol (Acetaminophen) – A Critical Bibliographic Review, Taylor & Francis Ltd., 1996.
18. Prescott F. L. – Paracetamol, alcohol and the liver, British Journal of Clinical Pharmacology, vol.49, 4:291, 2000.
19. Sherlock S., Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
20. Tanaka E., Yamazaki K., Misawa S. – Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects, Journal of Clinical Pharmacy &Therapeutics, vol.25, 5:325, 2000.
21. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
22. Vale J.A., Proudfoot A.T. – Paracetamol (acetaminofen) poisoning, Lancet, 346:547-552, 1995.
23. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
24. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
25. Weinbren K. - Drug and toxin-induced disease, Oxford Textbook of Pathology, vol. 2 a., 1993.

Capitolul 11. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE

Cătălina Lionte

Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) sunt medicamente prescrise pe scară largă în toată lumea. Peste 30 de miliarde de prescripţii de AINS se fac anual numai în Statele Unite.

În ciuda folosirii frecvente a AINS, numărul intoxicaţiilor acute cu AINS raportat anual a fost relativ scăzut, până la introducerea preparatelor AINS disponibile fără prescripţie medicală în unele ţări (de exemplu ibuprofenul în Marea Britanie şi Statele Unite).

Astfel, la nivelul anului 1998, un raport al AAPCC (American Association of Poison Control Centers) a prezentat un număr de 52.751 cazuri ce intoxicaţie cu AINS la nivelul Statelor Unite, cu 13.519 cazuri ce au necesitat tratament în spital al intoxicaţiei şi 4 decese.

Date despre toxic. Doze toxice

Convenţional, AINS se împart în mai multe grupe, după structura chimică: derivaţi salicilici (vezi capitolul 9), acizi aril-propionici, acizi acetici (indol- şi inden-acetici, heteroaril-acetici, fenil-acetici), fenamaţi, pirazolone şi oxicami.

Progresele înregistrate în ultimii ani au dus la sintetizarea unor AINS cu acţiune selectivă de inhibare a ciclooxigenazei tip 2 (COX-2) la locul inflamaţiei, fără a avea un efect de inhibare al COX-1 constituţională. Aceasta face ca noua clasificare a AINS (tabel 1, 2) să se facă în funcţie de selectivitatea COX.

Pe lângă indicaţiile terapeutice clasice ale AINS, noile clase de inhibitori selectivi COX-2 par a avea un potenţial beneficiu în terapia cancerului colorectal sau al unor afecţiuni degenerative de tipul bolii Alzheimer.

Intoxicaţia acută cu aceşti agenţi nu prezintă o morbiditate şi o mortalitate semnificative, cu excepţia situaţiei când sunt ingerate doze substanţial crescute. În general, simptome semnificative de intoxicaţie apar după ingestia unor doze de 5-10 ori mai mari ca dozele terapeutice.

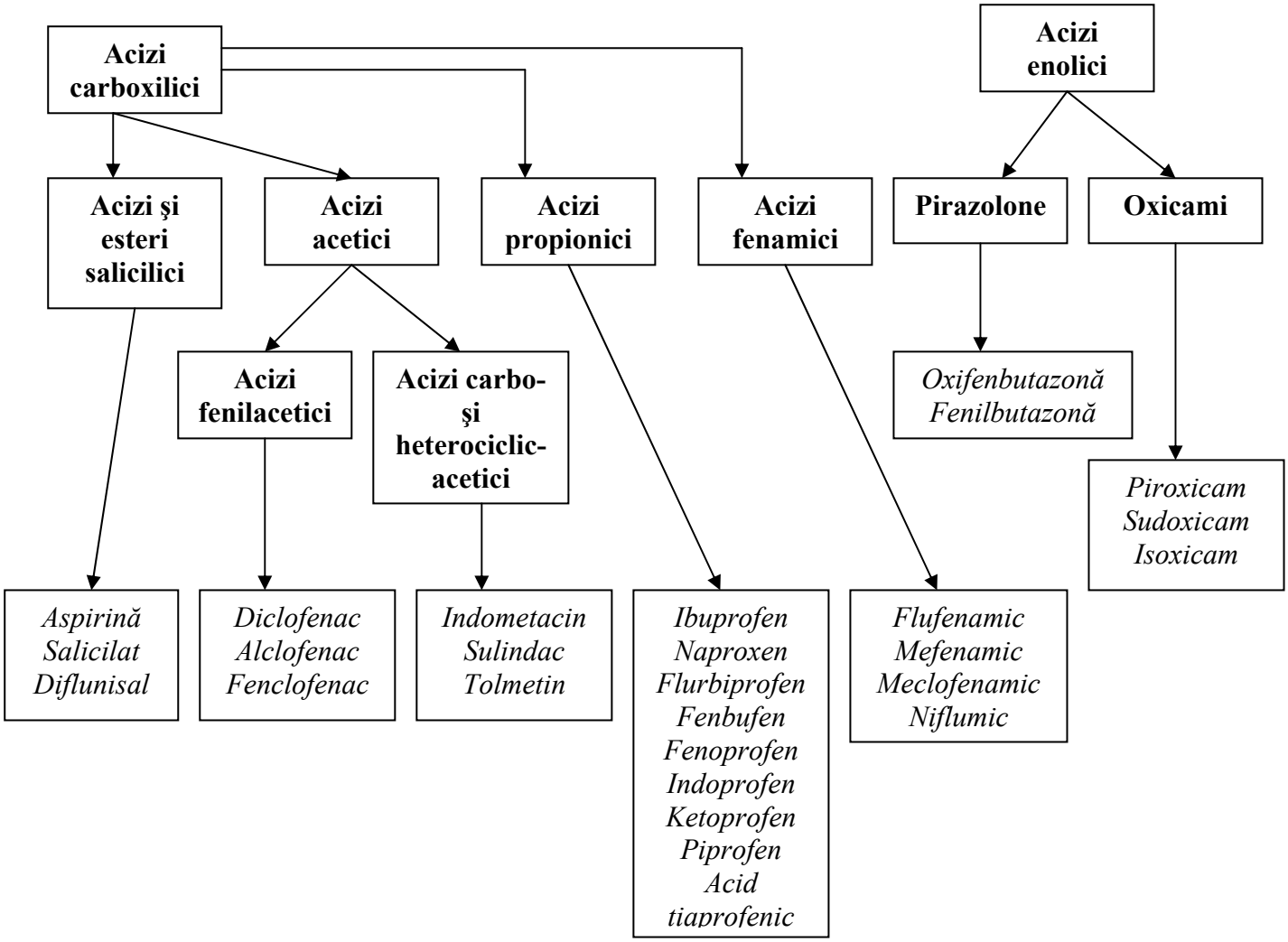


Fig.1. Principalele clase de AINS *(după Ellenhorn)*

Tabel 1. Clasificarea AINS uzuale după selectivitatea COX

Înalt selective COX-1	Relativ selective COX-1	Egal selective	Relativ selective COX-2	Înalt selective COX-2
Ketoprofen Flurbiprofen	Piroxicam Sulindac Fenoprofen	Aspirină Ibuprofen Indometacin Ketorolac Naproxen Tenoxicam Tolmetin	Etodolac Meloxicam Nimesulid	Celecoxib Rofecoxib* NS-398 SC-58125 L-743337

* retras de pe piaţă

Tabel 2. AINS uzuale, selectivitate COX-1/COX-2 şi doze maxime recomandate

Preparatul	Prezentare (mg)	Doza zilnică maximă în mg (adulţi)	Selectivitate COX-2 (CI_{50} [COX-1]/CI_{50}[COX-2])
Acid acetil salicilic	75, 500	4-6 grame	0,28
Diclofenac	25, 50, 75, 100	150	1,47
Indometacin	25, 50, 75, 100	200	1
Sulindac	100, 200	400	-
Tolmetin	200, 400	1800	0,17
Ibuprofen	200, 300, 400	2400	0,13
Naproxen	250, 500	1000	0,07
Flurbiprofen	50, 100	300	0,58
Fenoprofen	200, 300, 600	3000	0,07
Ketoprofen	50, 100	200	0,05
Acid mefenamic	250, 500	1500	0,54
Fenilbutazonă	100, 200, 250	800	-
Piroxicam	10	40	6,5
Meloxicam	7,5	15	33
Celecoxib	100, 200	400	160
Rofecoxib*	12,5; 25; 50	50	77

*Retras de pe piaţă; CI50 – reprezintă concentraţia de substanţă care, în condiţii controlate, inhibă 50% din activitatea COX.

Rapel fiziopatologic

Efectul major al AINS este de scădere a sintezei de prostaglandine, prin inhibiţia reversibilă a ciclooxigenazei. Această enzimă catalizează formarea prostaglandinelor din precursorul acid arahidonic. S-au identificat două izoforme ale ciclooxigenazei (COX) şi anume COX-1, cu efect gastroprotector şi COX-2, care produce mediatori proinflamatori.

AINS clasice (ex. ibuprofen) inhibă COX-1 mai mult de cât COX-2, în timp ce noua clasă de AINS (ex. celecoxib, valdecoxib, rofecoxib) inhibă predominant COX-2 scăzând efectele adverse gastrointestinale.

Elementul central în iniţierea efectelor toxice ale AINS este efectul de decuplare a fosforilării oxidative mitocondriale. În timpul absorbţiei drogurilor, enterocitele devin deficiente în ATP, declanşând o cascadă de evenimente celulare dăunătoare. Efectul combinat de decuplare a fosforilării oxidative şi de inhibare a COX-1 (ce determină scăderea producţiei de prostaglandine şi conduce la ischemie focală) este extrem de nefavorabil. Permeabilitatea intestinală creşte astfel, permiţând retrodifuziunea acizilor din stomac şi expunerea mucoasei la factorii agresivi din lumenul intestinului subţire, conducând astfel la inflamţie şi ulceraţie.

La 30 sepembrie 2004, compania MERCK anunţă retragerea voluntară a rofecoxib (Vioxx) de pe piaţă în întreaga lume din cauza asocierii sale cu o rată crescută a evenimentelor cardiovasculare (inclusiv accidente coronariene şi vasculare cerebrale), comparativ cu placebo. Această decizie a fost luată după terminarea unui studiu pe termen lung a medicamentului, datorită creşterii de trei ori a riscului de accidente cardiovasculare serioase, incluzând moartea subită cardiacă, atacurile de cord, printre pacienţii care au luat doze mai mari de medicament comparativ cu cei care nu au primit recent o medicaţie de acest tip. Studiile au demonstrat că inclusiv pacienţii aflaţi sub doze standard de 12,5-25 mg rofecoxib au avut o incidenţă cu 50% mai mare de atac de cord sau moarte subită comparativ cu pacienţii aflaţi sub tratament cu celecoxib (celebrex) indiferent de doză.

Un studiu mai recent, atrage atenţia şi asupra celecoxib, care a determinat un risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienţii dintr-un studiu pe termen lung, privind efectele sale în prevenţia cancerului de colon.

Intoxicaţia acută cu AINS se caracterizează prin apariţia simptomelor gastrointestinale, renale, din partea SNC şi dermatologice. Cel mai frecvent apar simptomele gastrointestinale, fenomenele dispeptice fiind nelipsite. Ulceraţiile peptice şi complicaţiile acestora sunt relativ rare.

Efectele renale sunt a doua problemă ca importanţă. Tipic acestea includ: retenţia de apă şi sare, hiperkaliemie, insuficienţă renală acută. Nefrita interstiţială acută, sindromul nefrotic şi necroza papilară apar mai rar decât celelalte simptome renale.

Persoanele în vârstă şi cei cu trecut renal sau cei cu un volum intravascular scăzut ca urmare a pierderilor de sare sau hipoalbuminemiei au un risc particular în această intoxicaţie.

Leziunile dermatologice includ exantem generalizat, prurit, rar sindrom Stevens-Johnson şi necroză epidermică toxică.

Efectele SNC includ modificări ale stării de conştienţă sau ale dispoziţiei (în special la vârstnici), convulsii, cefalee şi halucinaţii. Aceste simptome sunt mai frecvente în intoxicaţiile cu AINS cu înaltă solubilitate în lipide cum sunt ibuprofenul, naprosynul şi ketoprofenul.

Alte efecte în intoxicaţia acută includ insuficienţă cardiacă congestivă la persoanele cu risc, metroragii disfuncţionale, afectare hepatică şi disfuncţie plachetară.

Elemente de diagnostic clinic

Anamnestic se consemnează:

- **Agentul ingerat** - cele mai toxice sunt fenilbutazona, acidul mefenamic şi meclofenamatul. Celelalte AINS sunt mai puţin toxice.

- **Cantitatea ingerată** – corelaţia între cantitatea ingerată şi efectele toxice este slabă. Doze de peste 4 g fenilbutazonă, 6 g acid mefenamic şi 400 mg/kg ibuprofen determină efecte toxice serioase. Dozele de 100 mg/kg de ibuprofen (AINS cel mai larg utilizat) determină o simptomatologie minimă.

- **Momentul ingestiei** – nomogramele ce corelează timpul şi cantitatea de medicament ingerată nu s-au dovedit utile în aprecierea prognosticului aşa cum se întâmplă în intoxicaţiile cu salicilaţi sau acetaminofen. Cu toate acestea, pacienţii care au ingerat recent cantităţi semnificative de acizi antranilici, în special pirazolone, necesită observaţie atentă de cel puţin 24 de ore pentru a surprinde semn precoce de intoxicaţie severă.

- **Asocierile de toxice** - se ştie că toxicitatea AINS creşte considerabil în asociere cu anticoagulantele orale, litiu, hipoglicemiantele orale, fenitoinul, metotrexatul, digoxin sau aminoglicozide.

Examenul fizic evidenţiază modificări importante în cazul AINS mai toxice (fenilbutazonă, acid mefenamic şi meclofenamat).

Efectele tardive ale intoxicaţiilor severe includ insuficienţă renală, insuficienţă hepatică şi disfuncţie plachetară. Aceşti pacienţi prezintă slăbiciune generalizată, coloraţie pamântie a tegumentelor, acidoză, insuficienţă cardiacă, icter, ficat dureros la palpare, peteşii şi alte sindroame hemoragipare.

AINS mai puţin toxice (ibuprofen) produc foarte rar asemenea simptome şi semne.

Tabel 3. Efectele AINS în intoxicaţie acută şi/sau terapie cronică

Efecte gastrointestinale	➢ Leziuni ale mucoasei digestive – hemoragii, peteşii, eroziuni, ulcere; ➢ Ulcere gastrice, mai rar duodenale, "silenţioase", complicate cu perforaţie sau hemoragie; ➢ Enteropatie - stricturi ale intestinului subţire, ulceraţii, perforaţie, diaree, atrofie vilozitară.
Efecte neurologice	➢ Modificări subtile ale statusului mental - dificultăţi de concentrare, anxietate uşoară; ➢ Agitaţie, delir sau comă în forme severe de intoxicaţie; ➢ Tremor sau contracturi musculare ce pot anunţa convulsii sau comă; ➢ Dezorientare, halucinaţii.
Efecte respiratorii	➢ Bradipneea sau tahipneea sugerează acidoză metabolică sau respiratorie precoce; ➢ Pneumonie eozinofilică – tuse, subfebrilitate, dispnee, stare de rău general, rar limfadenopatie; durere de tip pleuritic, revărsat pleural; edem pulmonar necardiogen; mialgii difuze; eozinofilie periferică şi VSH crescut, aspect radiologic de infiltrat pulmonar. ➢ Pacienţii cu astm la aspirină care ingeră AINS pot prezenta wheezing sau stop respirator.
Efecte cardiovasculare	➢ Creşterea tensiunii arteriale (AINS determină retenţie hidrosalină şi antagonizează efectele betablocantelor, diureticelor şi IECA). ➢ Galop ventricular sau aritmii importante (fibrilaţie atrială, tahicardie ventriculară în intoxicaţia cu ibuprofen).
Efecte renale	➢ Insuficienţă renală acută – după intoxicaţie cu benoxaprofen, fenoprofen, ibuprofen, mefanamic acid, piroxicam, zomepirac, diclofenac, naproxen, sulindac. ➢ Cistită (polakiurie, disurie hematurie) – după acid tiaprofenic.
Efecte hepatice	➢ Hepatită toxică (vârstnici, după consum de alcool, IR, doze mari, consum cronic de AINS)
Efecte hematologice	➢ Creşte timpul de sângerare (efect antiagregant) pe o durată de 1 zi, în cazul flurbuprofen, ibuprofen, indomethacin, sulindac şi până la 2 săptămâni pentru piroxicam. ➢ Risc rar de neutropenie.
Efecte dermatologice	➢ Fotosensibilizare. ➢ Agravarea bolilor de colagen preexistente (sindrom Sjogren sau sicca).

Intoxicaţia acută cu AINS are semne specifice pentru fiecare din cele şase clase specifice.

1. Pirazolonele - **fenilbutazona** este unul din cele mai toxice AINS:
    - Intoxicaţia uşoară - greaţă, dureri abdominale, somnolenţă;
    - Intoxicaţia severă
        - semne gastrointestinale precoce (greţuri, vărsături, diaree)
        - simptome nervos-centrale (ameţeală, convulsii, comă)
        - simptome cardiovasculare (edem pulmonar, stop cardiac)
        - acidoză metabolică şi respiratorie

        - tulburări electrolitice.
    - Intoxicaţia severă prezintă tardiv (2-7 zile) insuficienţă renală, hepatică şi disfuncţii hematologice.
2. Fenamaţii - **acid mefenamic** şi **meclofenamat**
    - Vărsături, diaree, contracţii musculare, convulsii;
    - Majoritatea pacienţilor devin asimptomatici în 24 de ore.
3. **Diflunisal**
    - Somnolenţă, vărsături şi diaree
    - Hiperventilaţie, tahicardie, transpiraţii, tinitus, dezorientare, stupor, comă, stop cardiorespirator şi deces sunt rar observate şi apar doar la doze de peste 15g (doza minimă la care s-a raportat decesul).
4. Derivaţi de acid acetic - **diclofenac, indometacin, sulindac, etodolac, ketorolac, nabumeton, tolmetin:**
    - Aceste medicamente au rar efecte toxice semnificative;
    - Intoxicaţia cu indometacin determină cefalee, letargie, dezorientare, convulsii, greaţă, vărsături şi sângerări gastrointestinale;
    - Diclofenacul determină greţuri, vărsături, tinnitus, halucinaţii, insuficienţă renală acută.
5. Derivaţi de acid propionic - **ibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, carprofen, ketoprofen, naproxen**
    - Cefalee, tinnitus, somnolenţă, greţuri, vărsături şi dureri abdominale sunt cele mai frecvente simptome;
    - Intoxicaţia severă s-a raportat în special la copii la doze de peste 400 mg/kg şi a constat în convulsii, apnee, hipertensiune şi disfuncţie renală şi hepatică.
6. Oxicami - **piroxicam**
    - Ocazional ameţeli, vedere înceţoşată, convulsii şi comă.

Confirmarea paraclinică

Determinarea concentraţiei serice de medicament nu este utilă în intoxicaţia cu AINS, deoarece nomogramele de predicţie a toxicităţii în funcţie de aceste concentraţii serice sunt irelevante. Nivelurile serice de drog se pot măsura prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă (HPLC).

Pacienţii asimptomatici, care nu au ingerat şi alte medicamente, nu necesită determinări toxicologice, serice sau urinare.

Testele funcţionale hepatice şi renale uzuale se vor determina inclusiv la pacienţii asimptomatici care au ingerat fenilbutazonă, acid mefenamic sau meclofenamat.

La pacienţii simptomatici se vor detrmina electroliţii, testele hepatice şi renale, hemoleucograma cu numărătoarea plachetelor, determinarea gazelor sanguine.

Pacienţii simptomatici dezvoltă la 1-2 zile după ingestie hipomagneziemie şi hipofosfatemie.

Explorările imagistice sunt necesare doar dacă examenul clinic sugerează perforaţia unui viscer.

Electrocardiograma se urmăreşte în situaţia pacienţilor cu hiperkaliemie.

Diagnostic diferenţial

- Cu alte stări de anxietate
- Gastrită şi ulcer peptic
- Hipomagneziemie, hipofosfatemie, acidoză metabolică

- Intoxicaţii acute (acetaminofen, salicilaţi)
- Delir agitat

Complicaţii

Sunt reprezentate de sângerările digestive şi perforaţie (rare) şi de insuficienţa renală (care este reversibilă).

Tratament

Se vor interna în spital toţi pacienţii care au ingerat AINS cu grad înalt de toxicitate chiar dacă sunt sau nu simptomatici. Pacienţii simptomatici care au ingerat AINS mai puţin toxice vor fi menţinuţi sub observaţie.

Pacienţii cu sângerare gastrointestinala, hematemeză sau test pozitiv pentru hemoragii oculte în materiile fecale necesită evaluare endoscopică.

Alterarea semnificativă a stării de conştienţă necesită IOT şi urmărire în serviciul de Terapie Intensivă.

În etapa prespital:

1. Asigurarea libertăţii căilor aeriene, respiraţiei şi circulaţiei (ABC).

În spital:

1. Tratamentul intoxicaţiei cu AINS este suportiv şi simptomatic.
2. Nu există antidot pentru această intoxicaţie.
3. Stabilizarea iniţială urmăreşte protocolul basic life support.
4. Epurarea toxicului :
   - Decontaminarea gastrointestinală se va face cu cărbune activat în doză de 1g/kg per os în amestec cu sorbitol 70% sau un purgativ similar, cu excepţia situaţiilor când există semne clinice de perforaţie viscerală.
   - Siropul de ipeca este contraindicat.
   - Pentru creşterea eliminării AINS în intoxicaţia acută nu sunt utile hemodializa sau hemoperfuzia pe cărbune activat deoarece toxicul este intens legat de proteinele plasmatice, fiind metabolizat în special în ficat, iar excreţia urinară în formă nemodificată este sub 10%.
   - Hemodializa este indicată la pacienţii care dezvoltă insuficienţă renală acută ca şi complicaţie a intoxicaţiei cu AINS, funcţia renală corectându-se după câteva zile.
   - Alcalinizarea urinei sau diureza forţată nu par a modifica evoluţia clinică a pacientului intoxicat acut cu AINS deoarece rinichiul excretă doar o mică fracţiune din doza absorbită.
5. Convulsiile induse de AINS sunt în general autolimitante. Se tratează cu Diazepam 5-10 mg i.v., 0.1-0.3 mg/kg la copii şi oxigen.
6. Pentru depresia respiratorie – IOT şi ventialţie asistată.
7. Pentru hipotensiune – umplere vasculară şi agenţi inotropi.
8. Antagoniştii–H2 sau prostaglandinele pot preveni iritarea gastrointestinală, dar utilizarea lor în intoxicaţia acută nu este justificată de studii.

Pacienţii asimptomatici care au ingerat cantităţi mici de AINS mai putin toxice pot fi externaţi după 24 de ore de supraveghere şi urmăriţi ambulator. În situaţia tentetivelor autolitce este necesară evaluarea psihiatrică.

DE REŢINUT

1. Pacienţii cu intoxicaţie acută cu AINS au risc de sângerare gastrointestinală care trebuie depistată şi tratată.
2. Trebuie avute în vedere modificările uşoare ale statusului mental şi evitată externarea prematură a pacienţilor, deoarece acestea pot anunţa modificări majore nervos-centrale (comă, delir).
3. Evitarea prescripţiilor de AINS în doze mari la personae cu risc mare de efecte adverse toxice (vârstnici, alcoolici, pacienţi cu ulcer gastro-duodenal activ).

Bibliografie

1. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, 1997.
2. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, 2001.
3. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
4. Gottlieb S. – Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK, BMJ; 330:9, 2005.
5. Ko Carlyn, Tilden Fred – Toxicity, Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents, http://www.emedicine.com/emerg/topic341.htm, 2004.
6. Kulkarni SK, Jain NK, Singh A – Cyclooxygenase Isoenzymes and Newer Therapeutic Potential for Selctive COX-2 Inhibitors, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 22 (5): 291-298, 2000.
7. Mogoş Ghe. – Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
8. Rothrock SG – Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed, Tarascon Publishing, 2002.
9. Vale JA, Meredith TJ. – Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management, Med Toxicol, 1(1): 12-31, 1986.

Capitolul 12. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU TEOFILINĂ

Cătălina Lionte

Teofilina este un bronhodilatator dimetilxantinic folosit în tratamentul pacienţilor cu boli pulmonare obstructive. În ciuda folosirii sale mai limitate în terapie, teofilina rămâne o cauză importantă de intoxicaţie, cu o morbiditate şi mortalitate semnificative.

Incidenţă

În Statele Unite, raportările la nivelul anului 1998 apreciau că există 2079 cazuri de intoxicaţie cu teofilină, 421 dintre acestea la copii sub 6 ani şi 1306 la persoane peste 19 ani. Dintre acestea, 72 cazuri au avut o evoluţie nefavorabilă şi s-au înregistrat 16 decese.

Date despre toxic

Între preparatele de teofilină disponibile în farmacii sunt de amintit:

- Afonilum retard capsule (250 mg teofilină)
- Afonilum retard forte capsule (375 mg teofilină)
- Euphyllin Quick 200 comprimate efervescente (200 mg teofilină)
- Teofilină retard comprimate (300 mg teofilină)
- Theo (TM) SR capsule retard (100, 200 sau 300 mg teofilină)
- Uni-Dur comprimate retard (400 sau 600 mg teofilină anhidră)

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei

Motivul pentru care intoxicaţia cu teofilină este relativ frecventă rezidă în primul rând în fereastra terapeutică îngustă, efectele adverse fiind destul de frecvente la doze terapeutice. La acesta

se adaugă erorile de dozaj din partea pacienţilor sau medicilor şi condiţiile care scad clearence-ul drogului (interacţiuni medicamentoase la pacienţi aflaţi sub tratament cu teofilină – medicamente ce afectează citocromul P 450 hepatic, fumatul şi dezvoltarea insuficienţei cardiace sau disfuncţiei hepatice). Între interacţinunile medicamentoase sunt de amintit cimetidina, contraceptivele orale, allopurinolul, macrolidele, antibioticele de tip chinolone şi etanolul, toate acestea fiind metabolizate la nivelul citocromului P450.

Concentraţiile terapeutice de teofilină sunt de 10-20 mg/l. Forme uşoare de intoxicaţie pot apare chiar la doze terapeutice. Intoxicaţia semnificativă apare de obicei la un nivel plasmatic al teofilinei de peste 25 mg/l. Intoxicaţiile pot apare fie prin ingestie acută a unor doze mari accidental sau în tentative autolitice, fie în cazul terapiei cronice cu teofilină. Formele clinice severe de intoxicaţie acută apar la concentraţii de 60 mg/l, dar mai obişnuit la valori de peste 100 mg/l.

La acelaşi nivel plasmatic, intoxicaţia cronică produce sechele clinice mai severe datorită unei cantităţi mai mari de medicament stocată în organism.

Preparatele retard în intoxicaţie acută determină un debut tardiv al tabloului clinic, până la 50 ore după ingestie, precum şi forme clinice mai severe de intoxicaţie.

Rapel fiziopatologic

Teofilina este un derivat de metilxantină ce acţionează prin modularea adenozinei, fie prin inhibiţia fosfodiesterazei şi creşterea nivelelor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), fie acţionând ca antagonist al receptorilor de adenozină de la nivelul muşchilor netezi bronşici, vaselor periferice, sistemului nervos central şi miocard. Efectele toxice sunt consecinţa unui exces de catecolamine şi/sau creşterii nivelului intracelular de cAMP.

Efectele toxice se exercită la nivel cardiovascular (aritmii ventriculare), neurologic (convulsii refractare la terapia anticonvulsivantă standard), gastrointestinal şi la nivel metabolic. Hipokaliemia, hipomgneziemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hipofosfatemia şi acidoza apar obişnuit în intoxicaţia acută.

Teofilina se absoarbe rapid după administrarea orală. Nivelul seric maxim se înregistrează după 90-120 minute de la ingestie. Absorbţia este crescută în cazul postului sau ingestiei unor cantităţi mari de fluide. Absorbţia este întârziată în cazul preparatelor cu eliberare întârziată sau capsulelor cu eliberare intestinală. Aminofilina administrată intravenos are un vârf de concentraţie plasmatic la 30 minute după administrare.

Teofilina se leagă în proporţie de 60% de proteinele plasmatice şi are un volum de distibuţie de 0,5 l/kg.

Teofilina este metabolizată de citocromul P450 1A2 hepatic şi se elimină hepatic în proporţie de 85-90% şi prin excreţie urinară 10-15%. Timpul de înjumătăţire este de 4-8 ore la adulţii tineri şi mai scurt la copii şi fumători.

Datorită inducţiei enzimatice, fenitoina, barbituricele, fumul de ţigaretă şi rifampicina cresc clearence-ul teofilinei, în timp ce inhibitori precum ciprofloxacina, eritromicina sau cimetidina îi scad eliminarea.

Elemente de diagnostic clinic

Tabloul clinic al intoxicaţiei cu teofilină cuprinde manifestări cardiovasculare, neurologice şi metabolice (tabel 1). Simptomatologia se corelează mai bine cu o ingestie acută decât cu expunerile cronice. Simptomele intoxicaţiei acute cu teofilină constau în greţuri, vărsături, dureri abdominale, însoţite de acidoză metabolică uşoară, hipokaliemie, hipofosfatemie, hipomagneziemie, hiperglicemie şi tahicardie.

Intoxicaţia cronică cu teofilină se manifestă prin simptome gastrointestinale uşoare.

Tabel 1. Manifestările clinice în intoxicaţia acută cu teofilină

Simptome şi semne		
Cardiovasculare	• Tahicardie sinusală (cea mai frecventă) • Fibrilaţie atrială • Flutter atrial • Tahicardie paroxistică supraventriculară • Tahicardie atrială multifocală	• Tahicardie ventriculară • Hipotensiune arterială • Fibrilaţie ventriculară • Disociaţie electro-mecanică • Stop cardiac
Neurologice	• Tremor (frecvent) • Nelinişte • Agitaţie • Insomnie • Cefalee • Halucinaţii	• Contracturi • Tenesme vezicale • Iritabilitate • Hiperreflexie • Convulsii • Comă
Gastrointestinale	• Anorexie • Greţuri • Vărsături	• Crampe abdominale • Diaree
Respiratorii	• Stop respirator	

Tulburările de ritm – tahiaritmii supraventriculare şi ventriculare apar la concentraţii de 20-30 mg/l, situaţie când necesitatea iniţierii unei terapii antiaritmice este neobişnuită. Colapsul cardiovascular poate apare la concentraţii de teofilină de peste 50 mg/l.

Convulsiile pot apare în intoxicaţia cronică la concentraţii serice de 35-70 mg/l, dar în intoxicaţia acută, convulsiile sunt rare la concentraţii sub 80-100 mg/l. Convulsiile subintrante pot să conducă la hipertermie şi rabdomioliză.

Convulsiile, hipotensiunea arterială şi aritmiile sunt neobişnuite la concentraţii serice sub 80 mg/l. Aritmiile cardiace sunt caracteristice intoxicaţiei acute, fiind rare în intoxicaţia cronică.

Confirmarea paraclinică

Ingestia unei doze de 10 mg teofilină determină o concentraţie serică de aproximativ 2 μg/ml (11 μmol/l).

În urgenţă, se va determina teofilinemia:

- 10-15 μg/ml sau 55-83μmol/l este concentraţia terapeutică;
- valori de peste 20 μg/ml (> 110 μmol/l) reprezintă concentraţii toxice;
- de la 80-100 μg/ml (440 – 550 μmol/l) este vorba de intoxicaţie acută;
- la valori de 40-70 μg/ml (220 – 385 μmol/l) în intoxicaţia cronică putem să ne aşteptăm la aritmii severe.

Dozarea teofilinemiei se va face la fiecare 2-4 ore, până nivelul revine la normal, mai ales în cazul ingestiei de preparate cu eliberare prelungită. Teofilina poate forma bezoari, ceea ce determină continuarea absorbţiei şi semne de toxicitate, în ciuda măsurilor generale de decontaminare gastrointestinală.

Explorările biochimice vor trebui să evalueze hipokaliemia, hiperglicemia, acidoza metabolică, hipercalcemia, hipofosfatemia. Alte teste necesare sunt ureea şi creatinina, testele funcţionale hepatice.

Pacienţii care prezintă convulsii vor fi exploraţi şi prin computer tomografie cerebrală. Monitorizarea electrocardiogramei este de asemeni necesară, până la normalizarea teofilinemiei.

Diagnostic diferenţial

În cadrul diagnosticului diferenţial trebuie avute în vedere alte intoxicaţii acute – cu monoxid de carbon, cianuri, disulfiram, fier, inhibitori de monoaminoxidază, pesticide organoclorate şi toxafen, precum şi afecţiuni neurologice (hematom epidural, status epilepticus, hemoragia subarahnoidiană, hematomul subdural), boli metabolice (cetoacidoza diabetică, cetoacidoza alcoolică, hipercalcemia, hipofosfatemia), delirium tremens, şocul toxic, aritmii de altă etiologie, gastroenterite acute.

Evoluţie şi prognostic

Prognosticul pacienţilor cu intoxicaţie cu teofilină depinde de cantitatea ingerată şi severitatea intoxicaţiei. Risc vital prezintă cei cu aritmii, hipotensiune refractară sau status epilepticus. Există şi riscul unor leziuni cerebrale hipoxice, mai ales la copii şi la pacienţii cu stare de rău convulsiv, hipotensiune prelungită sau bronhoaspiraţie.

Tratament

Se vor interna în spital toţi pacienţii cu semne de intoxicaţie acută sau cronică sau se vor urmări în Unitatea de Primire Urgenţe până la dispariţia simptomelor şi normalizarea teofilinemiei. Pacienţii cu teofilinemie peste 25 – 30 μg/ml sau cei care au ingerat preparate cu absorbţie lentă se vor interna obligatoriu. În serviciul de Terapie Intensivă vor fi internaţi pacienţii intoxicaţi ce prezintă semne cardiovasculare sau neurologice.

În etapa prespital:

- asigurarea libertăţii căilor aeriene, suport circulator (ABC) ;
- linie venoasă ;
- administrare de Diazepam i.v. pentru controlul convulsiilor.

În spital:

1. Se vor reevalua funcţiile vitale şi la nevoie se va practica IOT.
2. IOT se va practica şi la pacienţii la care sunt necesare doze mari de benzodiazepine sau barbiturice pentru controlul convulsiilor.
3. Lavajul gastric se va efectua dacă pacientul nu are contraindicaţii pentru manevră şi dacă a ingerat recent (sub 1 oră) o cantitate semnificativă (> 50 mg/kgc) de teofilină cu eliberare prelungită, sau dacă se suspectează formarea bezoarilor. Provocarea de vărsături se evită datorită riscului de apariţie a convulsiilor.
4. În cazul în care lavajul gastric este ineficient, pentru îndepărtarea bezoarilor se poate recurge la fragmentarea endoscopică a acestora şi extragerea lor.
5. Cărbunele activat administrat repetat, în doze de 1 g/kg previne absorbţia drogului prin adsorbţie în intestin şi poate creşte eliminarea teofilinei, datorită întreruperii circuitului entero-hepatic al medicamentului şi creşterea eliminării prin exsorbţie enterocapilară. Cărbunele se va administra sub formă de suspensie apoasă sau în combinaţie cu un purgativ (o singură doză, de obicei sorbitol 70%).
6. Irigarea intestinală totală cu soluţii de polietilenglicol (2 litri/oră pe sondă nazogastrică) poate fi utilă ca mijloc de epurare la pacienţii care au ingerat cantităţi mari de produs cu absorbţie întârziată, care astfel nu se mai absoarbe, fiind eliminată din tubul digestiv.

7. Administrarea profilactică de fenobarbital, pentru prevenirea convulsiilor, este indicată la pacienţi cu intoxicaţie acută cu teofilinemie peste 80 µg/ml, intoxicaţie cronică cu teofilinemia peste 40 µg/ml, sau la pacienţi cu vârste peste 60 ani sau sub 3 ani.
8. Convulsiile se vor trata cu benzodiazepine i.v. şi fenobarbital, care are în plus avantajul de a creşte metabolizarea hepatică a teofilinei. Dozele recomandate sunt:
    a. Diazepam 0,2mg/kg, maxim 2mg/minut. Doza maximă la o administrare nu va depăşi 20 mg. Dozele se pot repeta la nevoie, cu monitorizarea funcţiei respiratorii.
    b. Midazolam 0,01-0,05 mg/kg, obişnuit 0,5-4 mg, până la maxim 10 mg, lent i.v. în câteva minute, cu posibilitatea de a se repeta la 10-15 minute, până se obţine un rezultat adecvat.
    c. Fenobarbital 10-20 mg/kg i.v., fără a se depăşi 50mg/minut.
9. Hipotensiunea rezistentă la umplere vasculară cu fluide izotonice (10-20 cc/kg) poate necesita administrare de vasopresoare cu acţiune predominant alfa-agonistă (Dopamină, Noradrenalină) în dozele uzuale. Se mai poate folosi fenilefrină (100-180 µg/min i.v. iniţial, apoi se scade la 40-60 µg/min, cum este tolerată).
10. Tahiaritmiile supraventriculare sunt controlate de beta-blocante cardioselective (Metoprolol, Esmolol). În cazul tahicardiilor supraventriculare susţinute, se pot folosi şi calcium-blocante.
11. Pentru tratarea tahicardiei paroxistice supraventriculare şi a hipotensiunii concomitente, este util Esmolol, un beta-blocant relativ selectiv pe beta 1 receptori (deci nu va influenţa negativ bronhospasmul), cu acţiune scurtă, în doză de încărcare de 500 µg/kg într-un minut, apoi o doză de întreţinere de 100 µg/kg/min, timp de 4 minute, cu repetare la nevoie. În caz de ineficienţă, se poate repeta doze de încărcare, iar doza de întreţinere se poate mări cu bolusuri de 50 µg/kg/minut.
12. Tulburările de ritm ventriculare răspund la Xilină în dozele uzuale.
13. Pentru vărsături persistente (care interferă cu măsurile de decontaminare digestivă) se vor administra:
    a. Zantac 50 mg i.v. la 8 ore (anti-H2 ce reduce secreţiile digestive şi volumul vărsăturilor).
    b. Metoclopramid 10-20 mg i.v., până la o doză maximă de 3 mg/kg/zi, în doze divizate.
    c. Droperidol 2,5-10 mg i.v. (agent neuroleptic ce reduce emeza prin blocarea stimulării prin dopamină a chemoreceptorilor zonei trigger).
    d. Ondansetron, pentru cazurile refractare la ceilalţi agenţi.
14. Tulburările electrolitice, în special hipokaliemia, se vor trata cu prudenţă, în intoxicaţiile acute. Aceste tulburări apar ca urmare a creşterii nivelului intracelular, mai rar prin pierderi extracorporeale şi corectarea lor poate determina hiperkaliemie, odată cu scăderea nivelelor de teofilină. Majoritatea tulburărilor electrolitice sunt asimptomatice şi nu necesită tratament.
15. Hemoperfuzia se va indica în situaţia unei teofilinemii peste 40 µg/ml (în intoxicaţia cronică), sau peste peste 100 µg/ml (în intoxicaţia acută), la pacienţii peste 60 ani cu intoxicaţie croncià, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, respiratorie sau hepatică şi în cazul intoxicaţiei acute cu risc vital (convulsii, hipotensiune care nu răsunde la umplere vasculară, aritmii instabile, vărsături incoercibile fără răspuns terapeutic).
16. Hemodializa este o metodă alternativă acceptabilă de epurare a teofilinei, însă cu mai mică eficienţă decât hemoperfuzia. S-au descris şi situaţii de folosire secvenţială şi simultană a celor 2 metode de epurare, însă hemoperfzia este de 2 ori mai eficientă decât hemodializa.

17. Plasmafereza şi exsanguinotransfuzia s-au folosit cu succes la pacienţi pediatrici şi la nou-născuţi.

Recomandările curente pentru tratamentul unui pacient cu tahicardie, hipotensiune, anxietate şi vărsături secundare intoxicaţiei acute cu teofilină cuprind administrarea de fluide izotonice; Metoclopramid pentru controlul vărsăturilor; benzodiazepine pentru combaterea anxietăţii şi adjuvant în controlul vărsăturilor; fenilefrină pentru a creşte mai mult tensiunea arterială şi hemoperfuzie, în funcţie de răspunsul la tratament, alte probleme medicale coexistente şi teofilinemie.

DE REŢINUT

1. Se vor interna toţi pacienţii cu semne de intoxicaţie acută sau cronică.
2. În cazul intoxicaţiilor accidentale la pacienţi aflaţi sub tratament cu teofilină la care doza ingerată a fost sub 10 mg/kg sau care au semne minore sau absente de toxicitate, este necesară o supraveghere de 24 ore în spital.
3. Se vor preveni convulsiile la pacientul intoxicat acut cu benzodiazepine sau barbiturice.
4. Se va evita fenitoinul ca anticonvulsivant în intoxicaţia cu teofilină, pentru ca poate agrava convulsiile.
5. În intoxicaţiile severe este indicată hemoperfuzia.
6. Intoxicaţia cronică trebuie suspectată chiar în prezenţa unor acuze minore, ca anxietate şi greaţă, aceşti pacienţi necesitând internare.

Bibliografie

1. Agenda medicală - ediţie de buzunar, Editura Medicală, 2002.
2. Aubin Chandra D, Mullins ME - Toxicity, Theophylline, emedicine 2004, www.emedicine.com/ped/topic2725.htm.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. – Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, 1997.
4. Greenberg A, Piraino BH, Kroboth PD – Severe theophylline toxicity: role of conservative measures, antiarrhythmic agents, and charcoal hemoperfusion. Am J Med 1984; 76: 854-860.
5. Hoffman A, Pinto ED, Gilhar D. – Effects of pretreatment with anticonvulsants on theophylline-induced seizures in the rat. J Crit Care 1993; 8: 198-202.
6. Hymel G – Toxicity, Theophylline, emedicine 2004, www.emedicine.com/emerg/topic577.htm
7. Minton NA, Henry JA – Acute and chronic human toxicity of theophylline. Hum Exp Toxicol; 15(6): 471-81, 1996.
8. Minton NA, Henry JA – Treatment of theophylline overdose. Am J Emerg Med; 14(6): 606-12,1996.
9. Mokhlesi B, Liekin JB, Murray P, Corbridge TC – Adult Toxicology in Critical Care. Part II: Specific Poisonings, CHEST; 123: 897-922, 2003.
10. Shannon MW – Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med; 4(7): 674-8, 1997.
11. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
12. Whitehurst VE, Joseph X, Vick JA et al. – Reversal of acute theophylline toxicity by calcium channel blockers in dogs and rats. Toxicology 1996; 110: 113-121.

Capitolul 13. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BETA – BLOCANTE

Cătălina Lionte, Laurenţiu Şorodoc

De la introducerea beta-blocantelor în practica terapeutică curentă, utilizarea lor s-a extins, cuprinzând noi indicaţii terapeutice (antiaritmice, antianginoase, antihipertensive, în tireotoxicoză, sindromul hiperkinetic cardiac, cardiomiopatia hipertrofică, tremorul esenţial, migrenă, sindrom de sevraj, glaucom etc.), de unde disponibilitatea lor şi implicit incidenţa mai mare a intoxicaţiilor acute cu aceşti compuşi.

Un studiu retrospectiv pe o perioadă de 10 ani asupra intoxicaţiilor acute exogene înregistrate la Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi a demonstrat cu intoxicaţiile cu betablocante au reprezentat un segment de 6% (912 pacienţi) din totalul de 15497 cazuri înregistrate.

Date despre toxic

Agenţii beta-blocanţi se împart în 2 mari categorii: cei care blochează selectiv receptorii β_1, numiţi şi cardioselectivi şi cei neselecivi (tabel 1), care inhibă atât receptorii β_1 cât şi β_2.

Prima generaţie de beta-blocante blochează neselectiv ambele subtipuri de receptori (β_1 şi β_2). Generaţia a doua sunt blocanţi relativ selectivi pentru receptorii β_1. Generaţia a treia au proprietăţi vasodilatatoare, în special datorită activităţii intrinsece de tip β_2 adrenergice (activitate agonistă parţială).

Tabel 1. Clasificarea agenţilor beta-blocanţi în funcţie de proprietăţile farmacologice

		Cardio-selectivitate	Efect stabilizant de membrană	ASI	Den. comună internaţion.	T ½ (ore)	Elimi-nare	Doză toxică /letală
Generaţia I	Grup 1.	-	+	+	Oxprenolol	2	ficat, rinichi	4,5 g;
	Grup 2.	-	+	-	Propranolol	1-6	ficat;	> 4 g;
		-	+	+	Alprenolol	2,5	ficat	12,8 g;
		-	+	-	Nadolol	20-24	rinichi	> 4 g
	Grup 3.	-	-	+	Pindolol	4	ficat, rinichi	
	Grup 4.	-	-	-	Sotalol	15-17	rinichi	
		-	-	-	Timolol	4-5	ficat, rinichi	
Generaţia a II-a	Grup 1.	+	+	+	Acebutolol	8-12	ficat, rinichi	9 g
	Grup 2.	+	+	-	-			
	Grup 3.	+	-	+	Practolol	Abandonat datorită efectelor adverse grave		
	Grup 4.	+	-	-	Atenolol	6-9	rinichi	> 6,5 g
		+	+	-	Metoprolol	3	ficat	7,5-50 g
		++	-	-	Bisoprolol	11	rinichi	>140 mg
Generaţia a III-a	β – blocant neselectiv şi α1 – blocant		-	-	Labetalol	3-4	ficat	> 7 g
					Carvedilol			
	β1 – blocante şi vasodilatatoare:		-	-	Nebivolol.	12-24	rinichi	> 1 g

+ = efect prezent; - = efect absent; ASI = acţiune simpatomimetică intrinsecă; T ½ = timp de înjumătăţire.

Rapel fiziopatologic

Absorbţia, distribuţia, biotransformarea, eliminarea şi toxicitatea beta-blocantelor diferă de la un produs la altul. Comportarea farmacocinetică a blocantelor beta-adrenergice este dependentă în mare parte de solubilitatea în grăsimi. Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranolol, alprenolol, metoprolol şi oxprenolol) sunt metabolizate în proporţie mai mare, îndeosebi la nivelul ficatului. Ele au o biodisponibilitate redusă când se administrează oral şi prezintă variaţii individuale mari ale concentraţiei plasmatice (de 10-20 ori pentru propranolol şi alprenolol, de 6-7 ori pentru metoprolol şi oxprenolol). Compuşii slab liposolubili (hidrosolubili) sunt puţin metabolizaţi, eliminându-se în proporţie mare prin urină (tabel 1), în formă neschimbată. Biodisponibilitatea lor este mare, iar concentraţiile plasmatice prezintă variaţii individuale relativ mici, de cel mult 2-4 ori.

Propranololul este aproape complet absorbit după administrarea orală. Majoritatea substanţei este metabolizată de către ficat în timpul primului pasaj prin circulaţia portală, ajungând în circulaţia sistemică doar aproxicmativ 25% din cantitatea absorbită. Gradul de extracţie hepatică a

propranololului scade odată cu creşterea dozei. Biodisponibilitatea propranololului creşte odată cu ingestia concomitentă a alimentelor. 90% din medicamentul aflat în circulaţie este legat de proteinele plasmatice. Este metabolizat excesiv şi majoritatea metaboliţilor apar în urină. Un produs al metabolismului hepatic este 4-hidroxipropranololul, care are o oarecare activitate beta-blocantă.

Marginea de siguranţă între doza terapeutică şi cea toxică este foarte mare pentru majoritatea beta-blocantelor, iar toleranţa individuală este variabilă. Astfel, unii bolnavi au tolerat doze terapeutice până la 4 g de Propranolol pe zi şi doze foarte mari, în scop de suicid. Dimpotrivă, la bolnavi cu insuficienţă cardiacă, doze mici de Propranolol pot fi urmate de colaps.

În doze mari, unele beta-blocante (acebutolol, alprenolol, oxprenolol, propranolol) au proprietăţi asemănătoare cu chinidina în ce priveşte efectul stabilizant de membrană, alături de cel blocant beta-adrenergic, determinând prelungirea QRS şi tulburări de conducere, precum şi apariţia convulsiilor.

Se ştie că fiecare din cele două clase alfa şi beta de receptori adrenergici posedă două subclase: 1 şi 2. Receptorii β_1 sunt în primul rând joncţionali, ei se găsesc la nivelul cordului (efect cronotrop şi inotrop pozitiv) şi în ţesutul adipos (efect lipolitic). Receptorii β_2 sunt extrajoncţionali. Ei se întâlnesc la nivelul vaselor (mediază vasodilataţia în muşchi şi viscere), în regiunile distale ale bronhiilor (produc bronhodilataţia) şi în musculatura uterină (produc relaxarea). Ei joacă rol important în metabolismul glucozei (fig.1).

Blocarea receptorilor beta-adrenergici postsinaptici, ca urmare a ocupării lor competitive, împiedică realizarea efectelor catecolaminelor asupra sistemului cardiovascular, respirator, renal, SNC etc. Blocarea receptorilor beta 2 adrenergici se soldează cu bronhoconstricţie şi hipoglicemie profundă (blocarea lipolizei, glicogenolizei şi gluconeogenezei).

În intoxicaţia cu betablocante, coma însoţită de convulsii este specifică betablocantelor liposolubile, de tipul propranololului şi poate fi determinată de unul sau mai multe mecanisme: hipoxie celulară ca urmare a scăderii debitului cardiac; efect toxic direct asupra sistemului nervos central determinat de blocarea canalelor de sodiu; hipoglicemie prin inhibarea glicogenolizei.

Absorbţia betablocantelor de la nivelul tractului gastro-intestinal depinde de tipul betablocantului (fiind tardivă în cazul preparatelor cu eliberare prelungită), de coingestia altor toxice (alcool, antidepresive, neuroleptice) şi este cuprinsă între 30 minute - 6 ore.

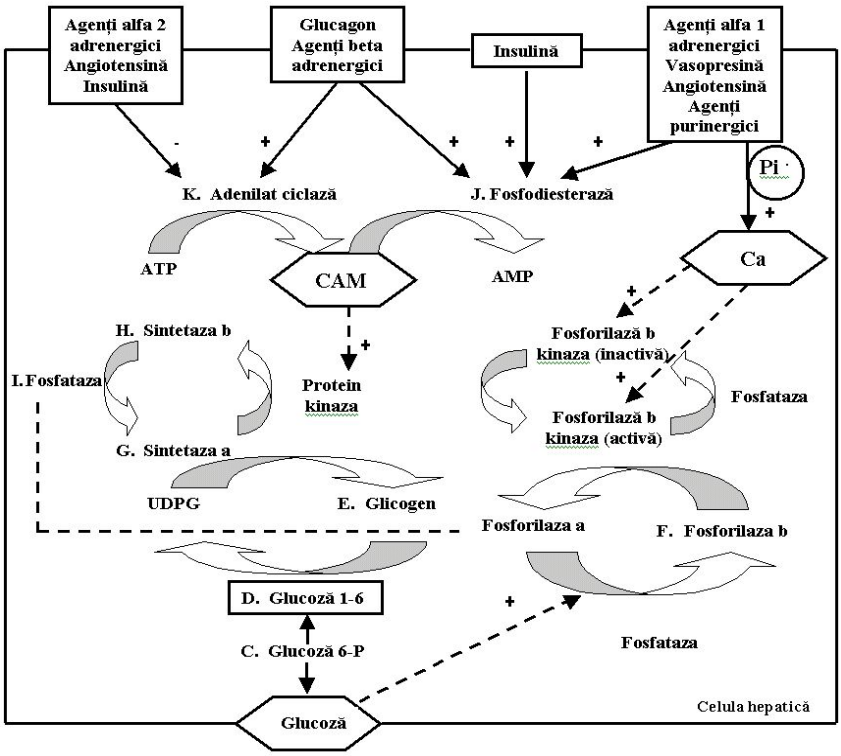


Fig. 1. Receptorii adrenergici şi relaţia lor cu metabolismul glucidic

La nivel miocardic, blocarea receptorilor beta-adrenergici postsinaptici produce o serie de efecte prezentate în tabelul 2.

Tabel 2. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale Propranololului

EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE	EFECTE ECG	EFECTE HEMODINAMICE
• Scade net activarea adenilat-ciclazei membranare, cu diminuarea consecutivă a adenilatului ciclic. • Scade capacitatea de fosforilare a diferitelor proteine (la nivelul canalelor de Ca^{++} voltaj-dependente), scăzând astfel concentraţia Ca^{++} în timpul sistolei şi întârziind recaptarea cationului în diastolă, cu alterarea consecutivă a contractilităţii miocardului. • Acelaşi tip de efecte negative se înregistrează şi la nivelul sistemului excito-conductor. • Stabilizează membrana celulelor miocardice prin diminuarea transferului transmembranar de Na^{+}, K^{+}, Ca^{++}. • Scade automatismului nodului sinusal, prin încetinirea depolarizării diastolice spontane. • Scade perioada refractară efectivă (PRE) şi durata potenţialului de acţiune (PA), creşte raportul PRE/PA. • Scade viteza de conducere a impulsului, favorizând dispariţia aritmiile prin reintrare. • Scade excitabilitatea miocardului şi automatismul centrilor ectopici, mai ales la nivel atrial.	• Bradicardie • Tulburări de conducere • Scurtează intervalul QT	• Scade frecvenţa ventriculară. • Scade forţa de contracţie a miocardului (efect inotrop negativ). • Scade debitul pe bătaie, viteza cu care se dezvoltă presiunea intraventriculară, scade viteza de ejecţie, creşte DTDVS. • Scade sau împiedică răspunsul inotrop sau cronotrop pozitiv al cordului la efort.

Elemente de diagnostic clinic

Toxicitatea beta-blocantelor se exprimă prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, hipoglicemie şi mai rar prin tulburări digestive şi nervoase (tabel 3).

La un pacient comatos cu sau fără convulsii, fără date anamnestice de suprazozaj de droguri, bradicardia, hipotensiunea arterială, hipotermia şi hipoglicemia trebuie să ridice imediat suspiciunea unei intoxicaţii cu betablocante.

Primele semne de intoxicaţie pot apare la 20 minute de la ingestie, dar frecvent debutul este la 1-2 ore de la ingestie. Efectele prelungite peste 72 ore după ingestia unor doze mari nu sunt obişnuite.

Toxicitatea este mai mică la subiecţii tineri, cu miocardul indemn şi mai mare la vârstnici, cu miocardul alterat.

Beta-blocantele sunt absorbite rapid din stomac şi fenomenele toxice după o doză toxică orală pot apare după alte studii până la 6 ore de la ingestie. Preparatele retard pot avea manifestări tardive.

Obnubilarea sau coma şi convulsiile sunt rezultatul hipoxiei celulare, secundare debitului cardiac scăzut, efectului direct asupra SNC al beta-blocantelor, exercitat prin intermediul blocării canalelor de sodiu sau rezultatul hipoglicemiei. Toxicitatea acestor compuşi asupra SNC este mai ridicată pentru cei liposolubili.

Deşi unele betablocante β1-selective au efecte respiratorii reduse la doze terapeutice, la bolnavi cu astm sau bronhopneumopatii obstructive cronice, la dozele mari din intoxicaţiile acute, apare branhospasm sever, pentru că selectivitatea β1 se pierde.

Poate apare ischemie mezenterică severă, în special după ingestia de Propranolol, ca rezutlat al scăderii debitului cardiac şi al efectului alfa-agonist neantagonizat.

Tabel 3. Manifestările clinice în intoxicaţia acută cu beta-blocante

1. Cardiovascular:	• bradicardie sinusală; hipotensiune; • prelungirea conducerii atrioventriculare, bloc de ramură; asistolie; • tahicardie sinusală (Practolol, Pindolol, Sotalol); • şoc cardiogen; insuficienţă cardiacă congestivă;
2. SNC:	• delir, halucinaţii; psihoză; • convulsii, comă;
3. Respirator:	• bronhospasm (rar); • edem pulmonar acut (cardiogen); stop respirator (Propranolol – prin efect central);
4. Metabolic:	• hipoglicemie;
5. Alte simptome:	• cianoză, midriază;

Sunt descrise trei forme clinice de intoxicaţie

- ***formele uşoare***, în care pacientul este asimptomatic;

- ***formele medii***, în care pacientul prezintă hipotensiune arterială uşoară (TAS >80 mmHg) şi/sau bradicardie (FC <60 bătăi/minut);

- ***formele severe***, caracterizate prin prezenţa hipotensiunii arteriale severe (TAS <80 mmHg), a bradicardiei (FC <60 mmHg), a stării de comă, convulsiilor şi a hipoglicemiei.

Confirmarea paraclinică

1. ECG:
   - bradicardie sinusală; tulburări de conducere intrasinusală; dispariţia undelor P;
   - tulburări de conducere atrioventriculară cu alungirea intervalului PR sau blocuri de grad ridicat;
   - blocuri intraventriculare cu prelungirea QRS;
   - lărgirea QRS şi tulburări de repolarizare ventriculară, cu alungirea intervalului QT (prin efect stabilizant de membrană);
2. Radiografia toracică – pentru cazurile cu edem pulmonar acut.
3. Laborator:
   - hipoglicemie;
   - hiperpotasemie;
   - creşterea creatininei serice;
   - creşterea transaminazelor; determinarea enzimelor cardiace pentru a exclude infarctul acut de miocard la pacientul cu instabilitate hemodinamică;
   - dozarea beta-blocantelor în sânge (fără o corelaţie clară între concentraţia sanguină şi toxicitate).

Complicaţii

Cea mai de temut complicaţie o reprezintă disociaţia electromecanică. Alte complicaţii sunt cele ale colapsului cardiovascular sau ale unei spitalizări prelungite în unitatea de terapie intensivă.

Diagnostic diferenţial

Ţinând cont de semnele clinice majore, de cele mai multe ori se impune efectuarea unui diagnostic diferenţial al formelor severe de intoxicaţie cu betablocante cu:

- alte intoxicaţii acute cu toxice convulsivante (cu clonidină, cu blocanţi calcici, cu digitală, cocaină, carbamaţi, substanţe hipoglicemiante – insulină, antidiabetice orale, oxid de carbon, antidepresoare, carbamazepină);
- alte cauze de hipoglicemie;
- alte cauze de şoc (cardiogen, hemoragic, hipovolemic, septic);
- come convulsivante de cauză neurologică (hematom epidural, meningite)
- insuficienţa cardiacă congestivă şi edemul pulmonar.

Evoluţie, prognostic

Formele uşoare şi medii răspund la tratament şi în general după 8-10 ore de supraveghere, dacă rămân stabili hemodinamic pot fi dirijaţi pentru asistenţă psihiatrică în continuare. Pacienţii care au ingerat preparate retard trebuie supravegheaţi minim 24 ore în spital. Prognosticul depinde de răspunsul iniţial la terapie, 6-12 ore după ingestie. Prognostic rezervat au pacienţii cu patologie cardio-pulmonară preexistentă sau cu forme grave de intoxicaţie.

Tratament

1. **Măsuri imediate de stabilizare** a pacientului (cel mai important lucru fiind restabilirea perfuziei către organele şi sistemele vitale prin creşterea debitului cardiac), acest lucru fiind realizat prin îmbunătăţirea contractilităţii miocardice, creşterea frecvenţei cardiace. **Hipotensiunea şi bradicardia** – se vor redresa prin:
    - aşezarea pacientului în poziţie Trendelenburg
    - administrare de Atropină 0,5-1mg intravenos, repetat la interval de 3-5 minute până la atingerea dozei totale de 3 mg.
    - administrare de soluţii cristaloide izotonice în perfuzie, 10-20 ml/kgcorp
    - administrare de agenţi vasopresori: Adrenalină 1 mcg/minut intravenos; Dopamină 2-5 mcg/kg/minut intravenos crescând doza la 5-10 mcg/kg/minut, în funcţie de rezultat.

2. **Tratament specific (antidot):**
    - De elecţie: Glucagon 2-5 mg i.v., urmate de 2-5 mg/oră sau 0,05-0,07 mg/kgc/oră (antagonizează bradicardia, deficitul contractil, hipotensiunea, asistolia, hipoglicemia);
    - Isoproterenol 4 μg/min, la nevoie doze mai mari.
    - Adrenalină i.v. 0,5 mg/oră, până la 10 mg/oră (antagonizează bradicardia, hipotensiunea, asistolia);

3. **Tratament de susţinere:**
    - Cardiostimulare electrică (pacing cardiac), în cazul lipsei de răspuns la terapia farmacologică sau la pacienţii care prezintă torsada vârfurilor fără răspuns la administrarea de magneziu.
    - Balon de contrapulsaţie aortică – în acele cazuri care nu răspund la terapia de redresare a hipotensiunii arteriale.
    - Când toţi ceilalţi agenţi inotropi au eşuat - Amrinonă (produce vasodilataţie şi creşte inotropismul, dar tahicardizează şi poate exacerba ischemia miocardică) – 0,75 mg/kg i.v. iniţial, apoi p.i.v. 5-10 mcg/kg/min (până la maxim 10 mg/kg/zi).

- Administrarea de clorură de calciu lent intravenos în disociaţia electromecanică (pentru că Propranololul în doze mari induce asistolă, bloc AV, deprimă contractilitatea miocardului) - 100-1000 mg soluţie 10%.
- Pentru torsada vârfului din intoxicaţia cu Sotalol se vor folosi Izoproterenol, Sulfat de magneziu – 2 g i.v. în 2 minute, apoi unal doilea bolus de 2 g, urmat de p.i.v. 3-20 mg/min (la pacienţii care nu răspund sau au recurenţa aritmiei), sau stimulare overdrive.
- Continuă administrarea de fluide (combaterea hipotensiunii).
- Resuscitare cardiopulmonară prelungită (hipoxia accentuată prin insuficienţa respiratorie agravează toxicitatea beta-blocantelor).
- Diazepam – 0,10 mg/kg i.v. în 2 minute, repetat la 5-15 minute; Fenitoin şi/sau Fenobarbital – 15-20 mg/kg i.v. în 20 minute (pentru convulsii).
- Glucoză şi glucagon (antagonizează hipoglicemia ce este implicată în apariţia convulsiilor).
- Aminofilină şi beta 2-agonişti (combat bronhospasmul).

4. **Decontaminarea gastrică prin lavaj gastric** dacă pacientul este adus în primele 2 ore de la ingestie, urmată de administrarea de cărbune activat 1g/kgcorp, în prize repetate.
5. **Hemoperfuzie pe coloană de cărbune activat şi dializa** sunt indicate numai în cazul intoxicaţiilor cu atenolol, sotalol, nadolol, acebutol, betablocante care se leagă foarte puţin de proteinele plasmatice; hemodializa nu are eficienţă şi nu este indicată în cazul intoxicaţiilor cu propranolol, metoprolol, timolol; hemodializa sau hemoperfuzia vor fi luate în calcul la acei pacienţi care nu răspund la tratamentul cu glucagon şi terapie suportivă.

DE REŢINUT

1. În caz de bradicardie severă asociată cu colaps, se administrează de primă intenţie Adrenalină.
2. Corectarea colapsului prin reumplere vasculară masivă se face după tratarea bradicardiei.
3. Betablocantele pot masca o hipoglicemie (atenţie la pacienţii diabetici).
4. Glucagonul antagonizează bradicardia, deficitul contractil, hipotensiunea, asistolia, hipoglicemia din intoxicaţia cu betablocante, fiind un veritabil antidot.
5. La un pacient astmatic, betablocantele pot induce un bronhospasm sever.

Bibliografie

1. Bologa Cristina, Lionte Cătălina, Petriş O. - Disociaţie electromecanică secundară ingestiei autolitice de Propranolol, Revista de Terapeutică Farmacologie şi Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.1, pg.58-61, 2002.
2. Braunwald E. – Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition, W.B. Saunders Company, 1997.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Gherasim L. - Medicină internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice,vol.2, Ed. Medicală, 1996.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Goodman&Gilaman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
7. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
8. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. - Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.

9. Mogoş Ghe. - Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
10. Reith D.M., Dawson A.H., Epid D., Whyte I.M., Buckley N.A., Sayer G.P.- Relative toxicity of beta- blockers in overdose, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 34: 3, 273-8, 1996.
11. Roth B. - Toxicity, Beta-blocker from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.
12. Stroescu V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol.1, 2, Ed. Medicală, 1989.
13. Viccellio P., Henry M. – Beta Blockers, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
14. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
15. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.

Capitolul 14. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

Laurenţiu Şorodoc, Cătălina Lionte, Ovidiu Petriş

Intoxicaţia cu blocante ale canalelor de calciu este grevată, dintre intoxicaţiile medicamentoase, de cea mai mare mortalitate.

Calciu-blocantele sunt medicamente utilizate în tratamentul bolilor cardio-vasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, aritmii) şi în profilaxia migrenelor, având astfel o mare răspândire la nivelul populaţiei.

Cu un istoric de peste 30 de ani, din anii 1990 au fost create preparate de calciu-blocante cu eliberare prelungită, conferind acestei clase de medicamente o periculozitate şi mai mare din punct de vedere toxicologic (debut întârziat al simptomatologiei, persistenţă crescută a efectelor).

Date despre toxic

În funcţie de structura lor chimică, calciu-blocantele pot fi clasificate în trei mari clase (tabel 1).

Rapel fiziopatologic

Calciu-blocantele sunt bine absorbite la nivel digestiv, după absorbţie au o legare semnificativă de proteinele plasmatice, ceea ce le face greu dializabile. Debutul acţiunii este rapid pentru preparatele cu eliberare obişnuită (1-2 ore, dar şi 5-10 minute de exemplu pentru Nifedipin sublingual) sau întârziat (până la 12-18 ore) cu un timp mare de înjumătăţire plasmatică de până la 21 de ore (Amlodipina) pentru preparatele cu eliberare prelungită.

Tabel 1. Principalele blocante ale canalelor de calciu şi efectele lor (5)

Clasa	Reprezentanţi şi forme de prezentare	T1/2 (ore)	Efecte toxice
Fenilalchilamine	- **Verapamil (Isoptin, Verahexal) - cpr. 40, 80 mg cu eliberare obişnuită; cps. 120, 240 mg cu eliberare prelungită;** - Isoptin sol. inj. 5mg/2ml, forma intravenoasă .	5	- Hipotensiune - Tulburări de conducere intracardiace
Dihidropiridine	**Generaţia I:** - **Nifedipin (Adalat, Corinfar) - dj., cps. 10 mg cu eliberare obişnuită; cpr. 20 mg cu eliberare prelungită;** **Generaţia aII-a:** - Nicardipina - Nimodipina (Nemotan, Nimotop) – cpr. 30 mg - Nitrendipina (Baypress, Lusopress, Unipress) – cpr. 10, 20 mg. - Felodipina (Plendil) – cpr. 2,5; 5; 10 mg. - Isradipina – cpr.2,5 mg, 5 mg - Nisoldipina – cpr.5 mg, 10 mg Generaţia a III-a: - Amlodipina (Norvasc) – cpr.5 mg, 10mg - Lercanidipina (Leridip) 10 mg # - Lacidipina (Lacipil) 2 mg, 4 mg#	1 0,7 1 5 10 3 4-5 21	- Hipotensiune marcată - **Efect minim asupra conducerii intracardiace** - Vasodilataţie arterială - Paradoxal - tahicardie reflexă, secundară hipotensiuni arteriale
Benzotiazepine	- **Diltiazem (Aldizem, Diacordin, Dilzem) - cpr. sau cps. de 60, 90, 180 mg, cu eliberare obişnuită;** - Delay-Tiazem SR, Dilzem retard - cpr.60, 90, 180 mg cu eliberare prelungită; - Dilzem parenteral - flacoane (forma intravenoasă).	3	- **Tulburări de conducere intracardiacă** - Hipotensiune arterială în grade mai uşoare

 # Timp de înjumătăţire plasmatică scurt, dar durată lungă de acţiune datorită liposolubilităţii înalte la nivelul membranei celulare. Instalare lentă a efectelor, cu vasoselectivitate înaltă.

Mecanisme

a. Scăderea contractilităţii prin scăderea nivelurilor de calciu intracelular ce afectează cuplarea excitaţiei cu fenomenele mecanice de interacţiune actină-miozină.

b. Efect cronotrop negativ prin blocarea canalelor de calciu din celulele cu funcţie de automatism.

c. Efect cronotrop negativ prin afectarea influxului de calciu din perioada de repolarizare (fig.1).

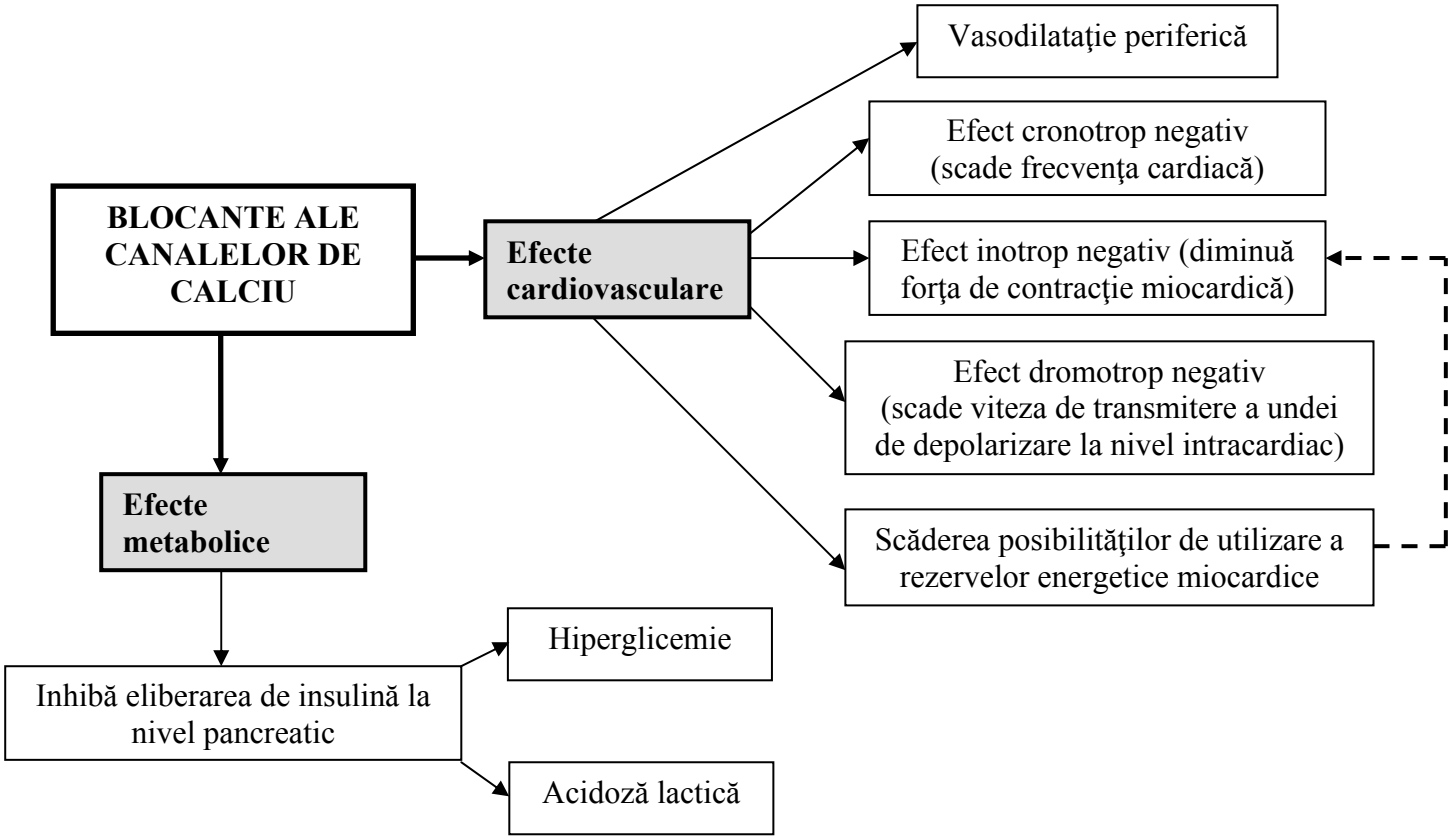

BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU
Efecte cardiovasculare
Efecte metabolice
Vasodilataţie periferică
Efect cronotrop negativ (scade frecvenţa cardiacă)
Efect inotrop negativ (diminuă forţa de contracţie miocardică)
Efect dromotrop negativ (scade viteza de transmitere a undei de depolarizare la nivel intracardiac)
Scăderea posibilităţilor de utilizare a rezervelor energetice miocardice
Hiperglicemie
Inhibă eliberarea de insulină la nivel pancreatic
Acidoză lactică

Fig. 1. Efectele calciu-blocantelor în intoxicaţia acută

Elemente de diagnostic clinic

Simptomatologia intoxicaţiei cu blocante ale canalelor de calciu se încadrează în **toxidromul cardiodepresiv** (de diferenţiat deci de intoxicaţia cu betablocante, digitalice, clonidină, infarctul miocardic acut cu şoc cardiogen).

Acest toxidrom are caracteristic:

- **hipotensiunea arterială** (diverse grade de hipotensiune până la şoc) manifestată prin astenie, vertije, tulburări ale stării de conştienţă;
- **bradicardie** şi blocuri în diverse grade, prin efectele cronotrop şi dromotrop negative.

O excepţie o constituie Nifedipina care, datorită afinităţii reduse pentru canalele de calciu miocardice, are un slab efect direct cronotrop negativ. De obicei, secundar vasodilataţiei periferice survine tahicardie reflexă.

Manifestările clinice se instalează rapid, simptomele fiind severe în cazul implicării preparatelor cu eliberare obişnuită. În cazul preparatelor cu eliberare întârziată efectele pot fi de asemenea severe, dar debutul simptomelor să fie tardiv, ceea ce impune supraveghere o perioadă mai lungă de timp (24-36 de ore în cazul suspecţilor asimptomatici).

În deciziile terapeutice de epurare a toxicului trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea hipoperfuziei mezenterice, sau chiar a infarctului mezenteric, eventualitate rară, dar foarte gravă.

Manifestări clinice ale intoxicaţiei cu blocanţi calcici

Cardiovascular*:* Hipotensiune, bradicardie sinusală, bloc AV, disociaţie AV, ritm joncţional, asistolă

Pulmonar*:* depresie respiratorie, apnee, edem pulmonar, SDRA

Gastrointestinal: greţuri, vărsături; infarcte intestinale (rar)

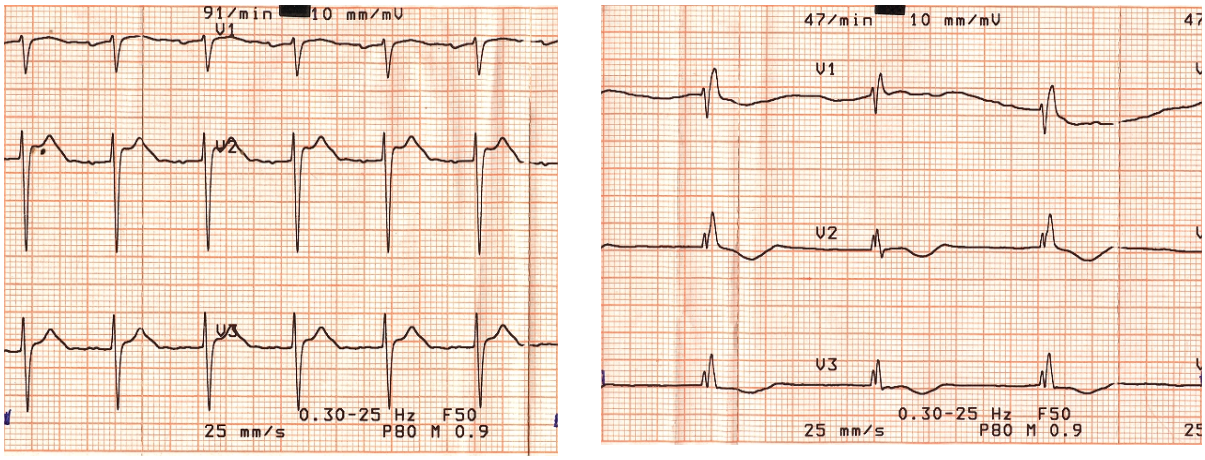
Neurologic: letargie, confuzie, comă; infarcte cerebrale (rar)

Metabolic*:* acidoză lactică; hiperglicemie (moderată); hiperkalemia (moderată)

Dermatologic: congestie , diaphoresis, paloare, cianoză periferică

Confirmarea paraclinică

1. **Electrocardiograma** cu 12 derivaţii este obligatorie în toate cazurile, **monitorizarea electrică şi a valorilor tensiunii arteriale fiind regula** în cazul acestei intoxicaţii. În formele severe este necesară chiar monitorizarea invazivă a funcţiilor cardiace prin cateter Swan – Ganz, pacing transcutanat sau transvenos.



A B

Fig. 1. Bradicardie cu tulburare de conducere pe ramul drept, apărută la 12 ore de la ingestia cu scop autolitic a 20 tb Verapamil retard 240 mg. (5)

2. Radiografia toracică este utilizată pentru a determina dimensiunile cordului, eventualele semne de insuficienţă cardiacă congestivă.
3. Ecocardiografia oferă elemente diagnostice mult superioare. Această atenţie deosebită în ceea ce priveşte preexistenţa unei insuficienţe cardiace se datorează necesităţii probabile de instituire a unui tratament agresiv de umplere volemică, ceea ce expune la riscul de exacerbare a insuficienţei cardiace şi evoluţie spre edem pulmonar acut.
4. Examenul radiologic abdominal pe gol trebuie recomandat în cazul suspiciunii clinice de ocluzie intestinală sau perforaţie intestinală.
5. Examene de laborator:

- valori crescute ale glicemiei ;

- acidoză lactică (secundară hipoperfuziei tisulare).
- determinarea nivelurilor sangvine de calciublocant se efectuează doar în scopul documentării cazurilor medico-legale sau a confirmării intoxicaţiei în caz de dubii diagnostice, rezultatele fiind tardive. Astfel, pentru Verapamil, concentraţia toxică este de 90 μg/ml.

Complicaţii

- encefalopatie anoxică prin hipoxie prelungită a sistemului nervos central
- infarct mezenteric
- sindrom de depresie respiratorie acută a adultului

Evoluţie, prognostic

Intoxicaţia cu calciublocante necesită măsuri terapeutice energice, prognosticul în afara tratamentului fiind rezervat, decesul putând surveni şi în cazul ingestiei unui singur comprimat retard de blocant de canal de calciu, la copil.

În caz de tratament adecvat prognosticul este unul rezonabil cât timp toxidromul cardiodepresiv nu evoluează la şoc cardiogen.

În caz de stop cardiorespirator, caracteristică pentru intoxicaţia cu calciublocante este obligativitatea menţinerii resuscitării cardiopulmonare o perioadă mai îndelungată, existând raportate cazuri clinice care au supravieţuit fără sechele neurologice unei perioade lungi de resuscitare (peste 2 ore).

Tratament

Succesul terapeutic este condiţionat de accesibilitatea la mijloace invazive de susţinere a funcţiilor vitale, fiind uneori necesar chiar bypass cardiopulmonar (intoxicaţie rezistentă la administrarea de glucagon şi norepinefrină).

A. SUPORTIV - măsuri energice, iniţiate de urgenţă care se adresează susţinerii funcţiilor vitale.

Datorită potenţialului mare de severitate a intoxicaţiei, a intervenţiei agresive prin mijloace de tratament aplicate şi a reacţiilor adverse posibile ale medicamentelor utilizate (vărsături cu risc de bronhoaspiraţie) facilităţile de intubaţie orotraheală trebuiesc întotdeauna să fie disponibile şi indicaţia de protezare a căilor aeriene să fie promptă.

Pentru contracararea toxidromului cardiodepresor, susţinerea unei contractilităţi miocardice, a unei frecvenţe cardiace şi a unei rezistenţe vasculare periferice adecvate se poate utiliza:

1. Umplere volemică cu ser fiziologic 9‰ prin mai multe linii venoase "în jet", verificând să nu apară fenomene de insuficienţă ventriculară stângă.

2. Glucagon – creşte contractilitatea cardiacă şi dromotropismul, scurtcircuitând receptorul catecolaminelor şi acţionând asupra AMP-ului ciclic prin intermediul proteinelor G_s care activează adenilatciclaza.

Doze: 2-5 mg i.v. lent, în 50-100 ml ser fiziologic 9‰ injectate în câteva minute (a nu se utiliza diluantul furnizat în cadrul kiturilor). Efectul clinic apare în câteva minute (5-10 minute), în caz de ineficienţă clinică putându-se repeta doza iniţială până la obţinerea răspunsului clinic scontat sau un maxim de 15 mg. Menţinerea efectului obţinut se realizează apoi prin utilizarea de perfuzii intravenoase continui cu glucagon într-o cantitate pe oră egală cu doza de atac (ex: dacă s-a obţinut răspuns clinic la 6 mg de glucagon – 3 mg. iniţial şi încă 3 mg.repetat după 10 minute, ritmul perfuziei de întreţinere va fi de 6 mg/oră.

Contraindicaţiile administrării de glucagon sunt limitate (hipersensibilitate documentată, feocromocitom) iar ca reacţii adverse generează frecvent vărsături (de unde necesitatea

protezării căilor aeriene), intoleranţă la glucoză (nivelurile glicemice trebuiesc monitorizate), potenţează efectele anticoagulantelor.

3. Dopamină – în doze de 5-10 μg/kg corp/minut p.i.v. titrat în funcţie de eficienţă (2-5 μg/kg corp/minut - stimularea receptorilor dopaminergici; 5-10 μg/kg corp/minut – stimularea receptorilor β1 adrenergici; 10-20 μg/kg corp/minut – stimularea receptorilor α1 adrenergici)

4. Norepinefrină sau Epinefrină – 2 μg/minut p.i.v. titrat în funcţie de eficienţă (stimulează receptorii β1 şi α adrenergici, norepinefrina având predominant acţiune pe receptorii β1 adrenergici, iar epinefrina predominant pe α adrenergici).

Contraindicată în caz de hipersensibilitate documentată, tromboze vasculare periferice sau mezenterice (!intoxicaţia cu calciublocante este o situaţie cu risc de infarct mezenteric) deoarece ischemia poate fi accentuată şi aria de infarct extinsă. Necesită umplere volemică (corectarea unei depleţii volemice eventuale) înaintea începerii tratamentului cu acest agent. Administrarea într-o venă mare poate permite extravazarea norepinefrinei cu necroză tisulară consecutivă (infiltrarea locală de fentolamină poate preveni necroza).

5. Amrinonă (noua denumire inamrinonă) – 0,75 mg/kg corp i.v. repetabil la 30 de minute dacă nu se obţine efectul clinic dorit de la prima administrare; perfuzie de întreţinere 5-10 μg/kg corp/minut (inhibă fosfodiesteraza care nu va mai degrada AMP–ul ciclic cu acumularea consecutivă a acestuia şi cu favorizarea eliberării de calciu în citosoli).

Trebuie utilizată cu un alt suport vasopresor deoarece adesea poate surveni hipotensiunea arterială (eficienţa inamrinonei se bazează pe creşterea contractilităţii cardiace, efect realizat în afara sistemului α sau β adrenergic, prin stimularea nespecifică a cAMP). Administrarea sa necesită, ca şi în cazul catecolaminelor, corecţie volemică prealabilă şi electrolitică (!atenţie la hipopotasemie). Tratamentul se întrerupe dacă suvin semne de afectare hepatică.

6. Milrinona – alt inhibitor de fosfodiesterază. Nu beneficiază de studii referitoare la utilitatea sa în intoxicaţia cu blocante de calciu.

7. Insulină – glucoză: 10-20 unităţi insulină ordinară în 250 ml ser glucozat 5% (25 g glucoză) i.v. rapid, urmat de insulină ordinară 0,2-1 U.I./kg corp/oră administrată împreună cu ser glucozat în doze medii de 20 g/oră, ajustat pentru a menţine glicemia peste 100 mg/dl (monitorizarea glicemiei se face din oră în oră dacă se utilizează doze de insulină sub 0,5 U.I./kg corp/oră, respectiv din jumătate în jumătate de oră, când dozele de insulină depăşesc această valoare).

Necesită şi monitorizare electrolitică, potasemia se menţine între 2,8-3,2 mEq/L, magneziul seric şi fosfatul în limite normale. Răspunsul maxim asupra inotropismului se observă în 10-15 minute la dozele maxime de insulină sau 45-60 minute la doze sub 1 U.I/kg corp/oră.

Eficienţa acestei combinaţii în intoxicaţia cu blocante de canale de calciu a fost probată prin date experimentale şi serii de cazuri clinice, explicându-se parţial şi prin antidotizarea efectului calciublocantelor pe acţiunea insulinei la nivel miocardic.

8. Preparate de calciu injectabil: calciu-blocantele afectează doar unul din mai multele tipuri de canale de calciu existente, astfel că realizarea unui gradient de concentraţie de-a lungul membranei celulare prin suplimente de calciu exogen poate avea efect antidot.

- **Clorura de calciu** (furnizează de trei ori mai mult calciu decât gluconatul de calciu): 10 ml soluţie 10% (o fiolă) i.v. lent în 3-5 minute (nu mai rapid de 0,5-1 ml pe minut pentru a evita extravazarea) cu repetarea ulterioară a dozei (1-4 g) pentru menţinerea efectului.
- **Gluconat de calciu:** 2-3 fiole din soluţia 10% (o fiolă = 10 ml) cu aceleaşi precauţii la administrare.

Eficienţa preparatelor de calciu este însă variabilă, tranzitorie, periculoasă în caz de confuzie diagnostică sau coparticipare la toxidromul cardiodepresiv a toxicităţii digitalice şi presupusă cu influenţe nefavorabile asupra eficienţei unei eventuale terapii cu glucagon. Există studii care sugerează că eficienţa glucagonului este maximală în condiţii de normocalcemie. Hipocalcemia, dar şi hipercalcemia îi scad eficacitatea.

9. Atropină: 0,5-1 mg i.v. repetabil la intervale de 5 minute până la eficienţa clinică sau doza totală de 3 mg (0,04 mg/kg) considerată cu efect vagolitic total. Eficienţa este limitată, toxidromul cardiodepresor din intoxicaţia cu blocante de canale de calciu nedatorându-se creşterii tonusului vagal ci deprimării miocardice globale şi vasodilataţiei. Poate fi însă încercat.
10. Isoproterenol: 2-4 μg/minut, are acţiune β1 dar şi β2 adrenergică, rezultând efecte inotrope, cronotrope şi dromotrope pozitive. Utilizarea sa se recomandă însă doar în caz de ineficienţă a celorlalte terapii descrise anterior sau inaccesibilitate pentru aplicarea de pacemaker sau alte metode invazive. Şi aceasta deoarece are efecte vasodilatatorii agravând hipotensiunea şi datorită efectelor nocive miocardice (creşte travaliul cardiac în condiţiile scăderii perfuziei coronariene).
11. Pacing temporar **– cea mai bună metodă terapeutică cu impact demonstrat asupra supravieţuirii.** Iniţierea pacing-ului se face înaintea instalării sdr. cardiodepresiv (hTA şi bradiaritmii).
12. Pompă intraaortică sau ***bypass cardiopulmonar***.
Experimental: ***4 aminopiridină, digoxin***.

B. METODELE DE EPURARE A TOXICULUI până la absorbţie sunt considerate măsuri terapeutice adiţionale.

1. Siropul de ipecca este contraindicat, având un efect tardiv şi la un pacient cu potenţial de deteriorare rapidă spre comă, cu afectarea reflexului de deglutiţie (deci creează condiţii de risc pentru bronhoaspiraţie).
2. Spălătura gastrică este recomandată în primele 4 ore de la intoxicaţie (de preferat în prima oră), în special în cazul preparatelor cu eliminare întârziată, sau a ingestiilor masive. Prezintă inconvenientul antrenării unei reacţii vagale cu agravarea toxidromului cardiodepresor (prevenibil prin administrarea de atropină anterior manevrei), iar preparatele comerciale sunt adesea prea mari ca să poată fi aspirate prin orificiile tubului de spălătură.
3. Cărbunele activat (indicat la orice pacient intoxicat cu blocante de canale de calciu) 1g/kg per os are eficienţă maximă dacă este administrat în primele 4 ore de la ingestie. Sunt preferate preparatele comerciale fără sorbitol. În intoxicaţiile cu blocante ale canalelor de calciu, preparate cu eliberare întârziată, se administrează doze multiple, după doza iniţială (0,5g/kg repetabil la fiecare 4 ore). În această situaţie este necesară monitorizarea peristaltismului intestinal, cu atât mai mult cu cât acest tip de intoxicaţie se poate complica, prin hipoperfuzie mezenterică cu ocluzie sau infarct intestinal.
4. Irigarea intestinală cu soluţii PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) 2 litri/oră printr-un tub nasogastric este indicată în epurarea calciublocantelor cu eliberare prelungită. Se menţine până ce fluidul rectal eliminat are aspect limpede, nu prezintă limitări de utilizare hidroelectrolitice deoarece nu determină modificări semnificative ale fluidelor sau electroliţilor organismului, dar, la fel ca şi în cazul cărbunelui activat, prezintă riscul de ileus.

DE REŢINUT:

Ca-blocantele sunt **„vedete toxicologice”:**

1. Blocantele de canale de calciu sunt medicamente foarte răspândite la nivelul populaţiei.
2. Blocantele canalelor de calciu, alături de beta-blocante ocupă primele locuri între intoxicaţiile acute cu medicamente cardiologice.
3. Simptomatologia intoxicaţiei se încadrează în toxidromul cardiodepresiv.
4. Intoxicaţia cu aceste substanţe are cea mai mare rată a mortalităţii dintre stările toxice cu substanţe medicamentoase (ingestia unei singure tablete retard, la copil, poate

conduce la exitus) de aceea urmărirea medicală a acestor cazuri trebuie efectuată într-o unitate cu facilităţi de asistenţă circulatorie.

5. Pacing-ul temporar precoce este cea mai bună metodă de tratament a sindromului cardiodepresiv toxic
6. Administrarea de calciu, ca şi antidot, utilizat atunci când nu este disponibil glucagonul poate avea un bun răspuns terapeutic dar necesită o bună precizare anterioară a diagnosticului (exclusă participarea digitalicelor)

Bibliografie

1. DeRoos Francis, Calcium Channel Blockers. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 829-45;
2. Ellenhorn J. Matthew, Antihypertensive Drugs. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, cap 33, 551-69;
3. Horowitz B. Zane, Toxicity, Calcium Channel Blocker, www.emedicine.com-emerg-topic75.htm;
4. Laurenţiu Şorodoc, Victoriţa Laba, Beatrice Varvara, Cătălina Lionte, Ovidiu Petriş - Tendinţe actuale în abordarea intoxicaţiilor cu blocante ale canalelor de calciu. Rev. Med. Chir. Iaşi, nr. 3, supliment 1, vol 107, 2003
5. Mogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, vol.1- Intoxicaţii medicamentoase, Ed. Medicală, 1990
6. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997
7. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999.
8. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.

Capitolul 15. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU GLICOZIZI DIGITALICI

Victoriţa Simionescu

Circumstanţe de apariţie.

Proprietăţile terapeutice ale glicozidelor cardiace au fost cunoscute din timpul Imperiului Roman, în prezent fiind utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace şi al fibrilaţiei atriale. În ciuda experienţei de secole cu digitalice intoxicaţia acută sau cronică rămâne o problemă de actualitate. Intoxicaţia acută apare ca urmare a ingestiei intenţionale sau accidentale a unei doze mari de medicament sau a consumului de plante conţinând digitalice. Cea cronică apare la pacienţii care primesc glicozide cardiace în scop terapeutic, fiind rezultatul unor doze de întreţinere excesive sau prezenţei unor factori predispozanţi.

Date despre toxic

Digitalicele sunt de origine vegetală (tabelul 1), luându-şi numele de la specia de plante cea mai utilizată pentru extracţie. Ele sunt întâlnite în natură şi la unele specii de broaşte, fiind produse şi secretate de glande specializate din piele şi utilizate de medicina tradiţională chineză şi japoneză.

Denumiri comerciale şi forme de prezentare ale principalelor preparate digitalice:

Digitalis pulvis

-denumiri comerciale: *Digitalis*

-formă de prezentare: compr. 100 mg. pulv. frunze

Digoxina

- denumiri comerciale: *Digoxin, Corlan, Dilacor, Lanicor, Lanoxin, Novodigal*
- formă de prezentare : compr. 0.25 mg.
  Soluţie injectabilă – fiole 2 ml - 0.25 mg/ml
  Soluţie uz intern – flacon 10 ml. - 0.5 mg/ml
  – flacon 60 ml. - 0.05 mg/ml

Digitoxina

- denumiri comerciale: *Digitalin*
- formă de prezentare: soluţie uz intern – flacon 10 ml - 1mg/ml

Tabelul 1. Surse naturale ale glicozidelor cardiace

Preparate digitalice	Surse vegetale		Denumirea comună
	Familia	Genul şi specia	
Digoxina	*Scrophulariaceae*	*Digitalis lanata*	Degeţel lânos
Lanatozida C			
Deslanatozida			
Digitoxina		*Digitalis purpurea*	Degeţel roşu
Strofantina K	*Apocyanaceae*	*Strophantus kombe*	–
Strofantina G (ouabaina)		*Strophantus gratus*	–
Oleandrin		*Nerium oleander*	Oleandrul
Thevetina		*Thevetia neriifolia*	Oleandrul galben
Cimarina		*Apocynum cannabium*	Cânepă de Canada
Convalatoxina	*Lilliaceae*	*Convallaria majalis*	Lăcrămioara
Scilaren		*Urginea (Scilla) maritima*	Ceapa de mare
Adonitoxina	*Ranunculaceae*	*Adonis vernalis*	Dediţelul galben
Helebrin		*Helleborus niger*	Spânz
Cheirantin	*Brassicaceae*	*Cheiranthus cheiri*	Micşunea

Rapel fiziopatologic

Mecanism de acţiune

Glicozidele **inhibă Na^+/K^+ ATPaza**, o enzimă care reglează cantitatea de Na^+ şi K^+ din interiorul celulelor, favorizând pierderea de potasiu din celulele miocardice, creşterea sodiului intracelular şi stimularea schimbului Na^+ intracelular - Ca^+ extracelular cu mărirea disponibilului de ioni de calciu în celulele miocardice. Creşterea calciului intracelular explică acţiunea inotrop-pozitivă, prin creşterea disponibilului de ioni pentru mecanismul contractil dar şi acţiunea aritmogenă, prin activarea unor canale cationice nespecifice sensibile la calciu ce determină postdepolarizarea declanşatoare de aritmii.

Din punct de vedere vegetativ digitalicele induc **creşterea tonusului vagal** şi **scăderea activităţii simpatice**.

Efectele farmacologice ale digitalicelor (tabelul 2) sunt diferite în funcţie de nivelul terapeutic sau toxic al drogului:

Farmacocinetică

Absorbţia se face la nivelul porţiunii superioare a intestinului subţire, variind în funcţie de liposolubilitate. Biodisponibilitatea digoxinei este scăzută la persoanele purtătoare de *Eubacterium lentum* , germene capabil să inactiveze prin hidroliză digitalicele din intestin

Distribuţia se face relativ lent în decurs de 6-8 ore. Digitalicele au un volum foarte mare de distribuţie, cea mai mare proporţie găsindu-se în miocard, muşchi striaţi, ficat, rinichi ceea ce face ca hemodializa şi hemoperfuzia să fie ineficiente. Trec bariera hemato-encefalică şi placenta.

Metabolizarea este hepatică, interesând predominant moleculele liposolubile (digitoxina). Eliminarea este renală, pentru moleculele mai puţin liposolubile (digoxin).

Tabelul 2. Efecte farmacologice ale glicozidelor cardiace

Efecte farmacologice		*Consecinţe la doze terapeutice*	*Consecinţe la doze toxice*
Pe miocardul contractil	**inotrop-pozitiv** (creşte contractilitatea)	Creşterea volumului bătaie	Creşterea volumului bătaie
	tonotrop-pozitiv (creşte tonusul fibrelor miocardice)	Micşorarea volumului diastolic ventricular	Oprirea inimii în sistolă
	batmotrop-pozitiv (creşte excitabilitatea)	—	Aritmii
Pe miocardul excito-conductor	**cronotrop-negativ** (scade frecvenţa cardiacă)	Înlăturarea tahicardiei	Bradicardie
	dromotrop-negativ (scade conducerea)	Scăderea numărului de impulsuri care trec de la atriu la ventricul	Blocuri atrio-ventriculare

Tabel 3. Caracteristici farmacocinetice şi farmacodinamice ale principalelor preparate digitalice (modificat după Stroescu, 2002; Katzung, 1998)

Farmacocinetică Farmacodinamică		**Digoxin**	**Digitoxin**
Timpul scurs de la administrare până la intrarea în acţiune	orală	1-4 h	3-6 h
	i.v.	5-30 min	
Efectul maxim	orală	4-6 h	6-12 h
	i.v.	1-3 h	
Absorbţia intestinală		60-85%	95-100%
Legarea de proteine plasmatice		25%	97%
Timp de înjumătăţire		36-40 de ore	7zile
Volum de distribuţie		6-10 l/kg	0.5-0.7 l/kg
Circulaţie enterohepatică		Redusă	Mare
Modul de epurare		Predominant prin eliminare renală	Predominant prin metabolizare hepatică
Concentraţii plasmatice terapeutice		0.5 - 2 ng/ml	10-35 ng/ml
Concentraţii plasmatice toxice		> 2 ng/ml	> 35 ng/ml

Elemente de diagnostic clinic

Simptomele şi semnele intoxicaţiei digitalice au fost descrise pentru prima oară de William Withering în 1875.

Manifestări cardiace : subiectiv: palpitaţii, dispnee, sincopă; obiectiv: pot fi întâlnite toate tipurile de aritmii.

Manifestări gastrointestinale, sunt cauzate de stimularea centrilor medulari şi nu au origine gastrointestinală: anorexie; greţuri; vărsături; diaree; dureri abdominale. Examenul fizic digestiv este de obicei nespecific.

Manifestări neurologice: confuzie, somnolenţă, extrem de rar convulsii; depresie, labilitate emoţională, delir, ocazional halucinaţii, psihoze; cefalee, ameţeli; parestezii, nevralgii; afazie.

Manifestări oculare: vedere neclară, vedere cu halou; tulburări în percepţia culorilor, xantopsie (vedere în galben); diplopie, scotoame; fotofobie.

Manifestări diverse: ginecomastie (în uzul cronic); reacţii alergice.

Semnele de suspiciune a toxicităţii la pacientul digitalizat sunt reprezentate de: apariţia de simptome dispeptice noi; apariţia de simptome neurologice sau oftalmologice noi; apariţia unor tulburări de ritm şi de conducere; prezenţa factorilor predispozanţi (tabelul 4).

Tabelul 4. Factorii predispozanţi ai toxicităţii digitalice

- Tulburări hidroelectrolitice
  - hipopotasemie (terapie cu diuretice)
  - hipomagneziemie (alcoolism, malabsorbţie intestinală, terapie cu diuretice)
  - hipercalcemie (hiperparatiroidism, tumori)
- Tulburări acido-bazice - acidoza inhibă pompa de Na^+/K^+
- Boli pulmonare cronice - datorită asocierii cu tonusul simpatic crescut
- Boli cardiace - cresc sensibilitatea miocardului la digitalice
  - boli cardiace ischemice
  - cardiomiopatie hipertrofică
  - insuficienţă cardiacă congestivă
  - miocardite
- Insuficienţa renală cronică - prin scăderea ratei de filtrare glomerulară
- Vârsta înaintată - datorită reducerii funcţiei renale şi excreţiei drogului, precum şi a masei musculare reduse
- Bolile tiroidiene (hipotiroidismul) - scad volumul de distribuţie şi cresc sensibilitatea miocardului
- Administrarea concomitentă de droguri
  - chinidină, verapamil, amiodaronă, propafenonă
  - diuretice
  - indometacin
  - simpatomimetice
  - ciclosporină
  - eritromicină, tetraciclină
  - anticolinergice

Confirmarea paraclinică

Determinarea concentraţiei plasmatice a glicozidelor digitalice prin dozare radioimunologică (RIA). Incidenţa crescută a toxicităţii digitalice este asociată cu nivele serice peste 2.5-3 ng/ml pentru digoxin şi 35 ng/ml pentru digitoxin. Nivelele serice trebuie determinate la cel puţin 6 ore de la ultima doză în terapia cronică (nivelele postdistribuţie se corelează mai bine cu toxicitatea) şi la 1-2 ore în intoxicaţiile acute (pentru confirmarea ingestiei).

Nivelele plasmatice confirmă doar prezenţa medicamentului fără a fi corelate obligatoriu cu severitatea toxicităţii în special în intoxicaţiile acute; toxicitatea se corelează cu nivelele intracelulare ale digitalicelor.

Urmărirea nivelului plasmatic de digitalic şi corelarea cu potasemia este necesară în conducerea terapiei.

Determinarea electroliţilor serici :

- K^+ (valori crescute în intoxicaţiile acute, ce pot fi corelate cu toxicitatea clinică - reflectă nivelul de inhibiţie al enzimei ţintă; valori normale sau scăzute în intoxicaţiile cronice datorită uzului concomitent de diuretice).
- Na^+, Ca^+, Mg^+, Cl^-, CO_2^-

Investigarea funcţiei renale : uree, creatinină.

ECG - toxicitatea digitalică trebuie diferenţiată de efectul digitalic care apare la concentraţii terapeutice.

Efectul digitalic (fig. 1):

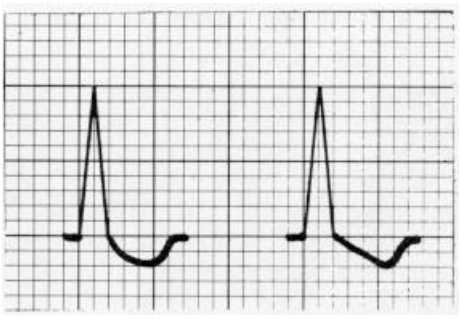


Fig. 1 Efectul digitalic : aspectul caracteristic al complexului ST-T

- adâncirea segmentului ST „în ghirlandă" (mustaţa lui Salvador Dali)
- scurtarea intervalului QT
- scăderea amplitudinii undei T
- alungirea intervalului PR

În general, intoxicaţia digitalică poate determina orice aritmie şi blocuri atrioventriculare de toate gradele (tabelul 5). Nici o modificare nu este patognomonică dar mai specifice sunt: tahicardia ventriculară bidirecţională (fig. 2), tahicardia atrială cu bloc AV (fig. 3), fibrilaţia atrială cu răspuns ventricular lent, şi ritmul joncţional accelerat. Fibrilaţia atrială şi flutterul atrial cu răspuns ventricular rapid sunt aritmiile cel mai puţin probabil a fi cauzate de intoxicaţia digitalică.

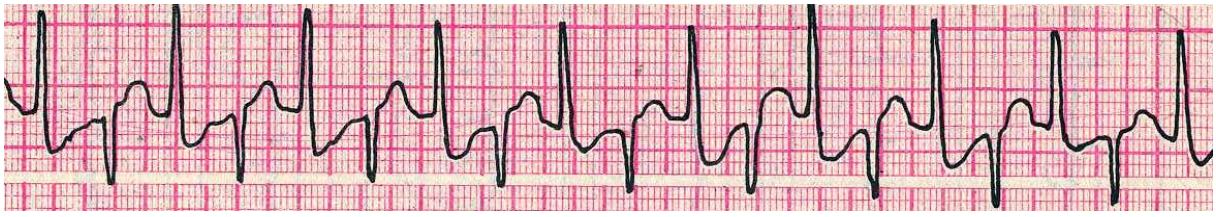


Fig. 2 Tahicardie ventriculară bidirecţională

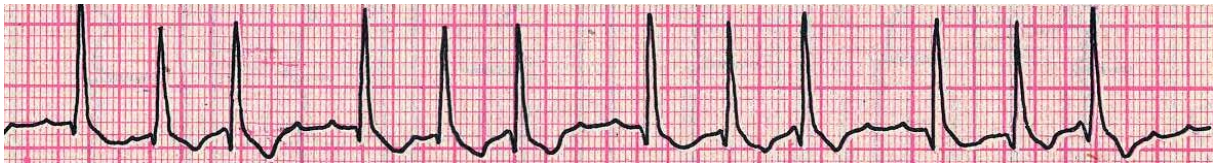


Fig. 3 Tahicardie paroxistică atrială blocată

Tabelul 5. Aritmii induse de toxicitatea digitalică

I. Bradiaritmii
Bradicardie sinusală (inclusiv bloc sinoatrial)
Blocuri AV de toate gradele
II. Tahiaritmii
Extrasistole ventriculare cu tendinţă la bigeminism sau trigeminism
Extrasistole atriale
Ritm joncţional accelerat
Tahicardie ventriculară
Tahicardie ventriculară bidirecţională
Fibrilaţie ventriculară
III. Aritmii mixte
Fibrilaţie sau flutter atrial cu răspuns ventricular lent
Tahicardie atrială cu BAV grad II sau III
Tahicardie joncţională cu bloc de ieşire

Diagnostic diferenţial

Există diferenţe semnificative între intoxicaţia acută şi cea cronică (tabelul 6). Intoxicaţiile cronice au un debut insidios, dezvoltă în aceeaşi măsură simptome cardiace şi extracardiace şi sunt însoţite de o mortalitate înaltă. Doza letală (DL_{50} = nivelul cu o mortalitate de 50%) este de 6 ng/l. În contrast, intoxicaţiile acute se prezintă iniţial cu simptome extracardiace (la 1-2 h de la ingestie), afectarea cardiacă devenind manifestă la minim 6 h de la ingestie. DL_{50} pentru intoxicaţiile acute nu este cunoscută dar este cu siguranţă mult mai mare, în special la copii.

Tabelul 6. Diferenţe între intoxicaţia digitalică acută şi cronică

Intoxicaţia acută	Intoxicaţia cronică
Mortalitate scăzută	Mortalitate crescută
Vârste tinere	Vârste înaintate
De obicei, fără afectare cardiacă anterioară	Boli cardiace în evoluţie
Greţuri, vărsături, diaree, cefalee, confuzie, comă.	Simptome de infecţie de căi respiratorii superioare, tratament diuretic, insuficienţă renală, halou galben-verde.
Predominant bradiaritmii, tahicardii supraventriculare, blocuri AV	Predominant tahiaritmii, aritmiile ventriculare sunt mai frecvente ca în toxicitatea acută
K^+ seric crescut, prin inhibarea pompei Na^+/K^+ ATP.	K^+ seric normal sau scăzut, Mg^{++} frecvent scăzut.
Nivelul seric de digitalice marcat crescut ce poate ghida terapia	Nivelul seric de digitalice minim crescut sau terapeutic, ce nu influenţează managementul intoxicaţiei
T ½ poate fi scurtat	T ½ neschimbat

Prognostic

Variază în funcţie de gravitatea manifestărilor clinice, în special a aritmiilor.

Factori de prognostic negativ:

- Vârsta peste 55 de ani
- Prezenţa afecţiunilor cardiace anterioare

- Bloc atrio-ventricular de grad înalt în special asociat cu bradicardie severă
- Potasiul seric peste 5,5 mEq/l – numai pentru intoxicaţiile acute

Tratament

Măsuri prespital

1. oxigenoterapie
2. monitorizare cardiacă
3. linie de acces intravenos
4. atropină - în caz de bradiaritmii , lidocaină - indicată pentru tahicardia ventriculară

Tratament în spital

1. Continuarea măsurilor prespital

2. Decontaminare :

- lavajul gastric şi provocarea de vărsături sunt de evitat datorită efectului de stimulare vagală cu precipitarea sau agravarea tulburărilor de ritm şi de conducere.
- cărbunele activat - previne absorbţia drogului din intestin, dozele repetate întrerupând recircularea enterohepatică şi fiind utile în special la pacienţii cu funcţie renală deficitară. Are beneficii mari în primele 4 h de la ingestie cu maximum de efect în primele 30 de minute. Se administrează iniţial 1g/kgc po, se repetă la 2-4 h cu 0,5g/kgc; la copii 1-2 g/kgc.
- Colestiramina poate fi utilizată pentru a preveni recircularea enterohepatică, prin formarea de complexe neabsorbabile cu acizii biliari din intestin (nu sunt în prezent suficiente studii). Dozele folosite sunt de 4 g p.o. la 6 ore (în suspensie).

3.Corectarea tulburărilor electrolitice

- Hiperpotasemia (> 5.5 mEq/l): bicarbonat de Na; glucoză + insulină; polistiren-sorbitol (Kayexalat) – răşină schimbătoare de ioni care chelează K^+ intestinal – 0,5 g/kgc; calciu este contraindicat deoarece poate precipita tahicardia sau fibrilaţia ventriculară.

Atenţie la producerea hipopotasemiei când se administrează Digibind concomitent cu măsurile propuse!

- Hipopotasemia: când K < 4 mEq /l ; în prezenţa BAV doar la valori < 3 mEq /l. Corectarea hipopotasemiei este o etapă importantă în intoxicaţiile cronice.

4.Tratamentul aritmiilor

Bradiaritmii:

- la pacienţii hemodinamic stabili : întreruperea administrării drogului; monitorizare; hidratare pentru optimizarea clearance-ului renal.
- la pacienţii hemodinamic instabili: atropină (0,4 mg i.v.; se repetă după 1-2 ore, la copii 0,01-0,03 mg/kgc i.v.) sau izoproterenol; în absenţa răspunsului – pacingul cardiac; răspuns excelent la Digibind.

Tahiaritmii:

- lidocaină – 1-3 mg/kgc i.v. în bolus, cu doză de menţinere 1-4 mg/minut;
- fenitoină –1.5 mg/kgc la fiecare 5 minute până la o doză de încărcare de 15 mg/kg;
- sulfat de magneziu – 2 g i.v. în bolus apoi 1-2 g/h ; se va monitoriza magneziemia la fiecare 2 ore pentru a menţine un nivel plasmatic de 4-5 mEq/l;
- se vor evita antiaritmicele din clasa Ia, Ic, betablocantele şi blocantele canalelor de calciu deoarece scad conducerea atrio-ventriculară;
- cardioversia trebuie evitată deoarece poate cauza tulburări de ritm şi de conducere severe. La pacienţii la care este necesară (tahicardia şi fibrilaţia ventriculară) vor fi utilizate intensităţi mici 25-50 jouli.
- în lipsa răspunsului la tratament convenţional – Digibind.

5. Hemodializa şi hemoperfuzia nu sunt eficiente datorită volumului larg de distribuţie.

6. ANTIDOT: Fragmente de anticorpi digoxin-specifici (Digibind).

Sunt obţinute din anticorpi produşi la oaie prin imunizare cu digoxină cuplată cu proteine antigenice (albumină umană). Fragmentele mici Fab au afinitate mare pentru digoxin, mai mare decât afinitatea digoxinului pentru Na^+/K^+ ATPază. Complexele sunt minim imunogene şi sunt excretate renal.

Nivelele plasmatice de digoxin cresc după administrarea de Digibind şi pot fi greşit interpretate dacă se măsoară prin metode care evaluează şi digoxinul legat. Nivelele postterapeutice sunt determinate prin metode care pun în evidenţă doar digoxinul liber.

Indicaţii:

- Aritmii cu risc vital (tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, bradicardie severă, bloc AV grad 2 sau 3 care nu răspunde la atropină)
- Hiperpotasemie peste 5.5 mEq/l
- Ingestie de digoxin peste 10 mg la adulţi sau peste 0.3 mg/kgc la copii
- Nivele serice de digoxin postdistribuţie (peste 6-8 ore postingestie) peste 6 ng/ml
- Alterarea statusului mintal atribuită intoxicaţiei

Posologie :

Intoxicaţia acută:

- dacă doza de digitalice este cunoscută
  - Număr de fiole administrate = doza de digoxin ingerată (mg) x 0.8/0.5 (biodisponibilitatea digoxinei este de 80%)
  - Număr de fiole administrate = doza de digitoxin ingerată (mg) / 0.6
- dacă nivelul plasmatic de digitalice este cunoscut
  - Număr de fiole administrate = [concentraţia serică de digoxin în ng/ml x greutatea în kg] / 100
  - Număr de fiole administrate = [concentraţia serică de digitoxin în ng/ml x greutatea în kg] / 1000
- dozaj empiric – 5-15 fiole

Intoxicaţia cronică:

- prin formule ce se bazează pe nivelul plasmatic de digitalice (menţionate mai sus)
- dozaj empiric
  - adulţi – 1-4 fiole
  - copii sub 20 kg – 1-2 fiole.

1 fiolă conţine 38 mg fragmente Fab ce leagă 0,5 mg digoxin sau 0,6 mg digitoxin.

Doza calculată se administrează în perfuzie i.v. timp de 30 minute. În caz de oprire cardiacă sau în prezenţa semnelor de şoc sau ischemie, Digibindul poate fi administrat în bolus, în câteva minute.

Răspunsul iniţial apare obişnuit după 30 de minute cu maximul până la 6 ore, intoxicaţiile severe necesitând aproximativ 13 ore pentru stabilizarea aritmiilor.

Reacţii adverse :

- Reacţii alergice – rare ; la persoanele cu istoric de alergii administrarea poate fi precedată de testare cutanată
- Agravarea insuficienţei cardiace preexistente - datorită încetării efectului inotrop pozitiv al digitalicelor
- Hipopotasemie – ca urmare a reactivării pompei de Na^+-K^+
- Creşterea răspunsului ventricular la pacienţii cu fibrilaţie atrială - prin stoparea efectului digitalei asupra nodului atrio-ventricular

Managementul pacientului cu intoxicaţie digitalică

Pacienţii cu intoxicaţie acută ce prezintă aritmii cu risc vital trebuie internaţi într-o unitate de terapie intensivă.

La pacienţii cu intoxicaţie acută fără manifestări cardiace sunt necesare 6-12 ore de monitorizare. În absenţa tulburărilor de ritm şi de conducere, a nivelelor toxice de digitalice şi a hiperpotasemiei pacientul poate fi trimis la domiciliu, sub supravegherea medicului de familie.

La pacienţii cu intoxicaţie cronică şi fără simptome cardiace, după corecţia factorilor care au condus la toxicitate şi după întreruperea digitalicelor, pacientul poate fi urmărit în continuare de medicul de familie.

Criterii pentru admiterea în spital: instabilitate hemodinamică; tulburări de ritm şi de conducere refractare; tulburări electrolitice severe; deshidratare; tentativă de suicid.
Pacienţii cu tentativă de suicid trebuie să beneficieze de asistenţă psihiatrică.

DE REŢINUT

1. Fereastra terapeutică foarte mică reprezintă o problemă a terapiei digitalice.
2. Trebuie suspicionată intoxicaţia digitalică la orice pacient cu acuze gastro-intestinale sau oculare care prezintă tulburări de ritm şi de conducere nou instalate.
3. Electrocardiografic toxicitatea digitalică trebuie diferenţiată de efectul digitalic care apare la concentraţii terapeutice.
4. Lavajul gastric şi provocarea de vărsături sunt de evitat datorită efectului de stimulare vagală cu precipitarea sau agravarea aritmiilor.
5. Este contraindicată administrarea de calciu în tratamentul hiperpotasemiei deoarece poate precipita tahicardia sau fibrilaţia ventriculară.
6. Cardioversia poate fi efectuată cu energii mici doar în cazul tahiaritmiilor cu risc vital.
7. Hemodializa şi hemoperfuzia nu sunt eficiente datorită volumului larg de distribuţie.

Bibliografie

1. Abad-Santos F., Carcas A.J., Ibanez C., Frias J. - Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. Ther Drug Monit 2000;22(2):163-8.
2. Aronson J.K. – Digitalis. In : Weatherall D.J.,ed. Oxford Textbook of Medicine. New York : Oxford University Press, 1999, 13.101-13.105.
3. Bayer M.J. - Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. Am J Emerg Med, 1991 Mar;9(2 Suppl 1):29-32.
4. Borron S.W., Bismuth C., Muszynski J. - Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. Drugs Aging, 1997;10:18–33.
5. Bristow M.R., Port J.D., Kelly R.A. - Treatment of Heart Failure: Pharmacological Methods In: Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., W. B. Saunders Company, 2001, 574-576.
6. Butler VP Jr, Odel JG, Rath E, Wolin MJ, Behrens MM, Martin TJ, Kardon RH, Gouras P. - Digitalis-induced visual disturbances with therapeutic serum digitalis concentrations. Ann Intern Med 1995 Nov 1;123(9):676-80.
7. Dobrescu D., Manolescu E., Subţirică V. et al. - Glicozizi digitalici. In : Memomed 2002. Memorator de medicamente şi ghid farmacoterapic. ed. a VIII a, Minesan, Bucureşti 2002, 208-210.
8. Ellenhorn M.J. - Digitalis. In: Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd ed., Williams & Wilkins; 1997, 451-456.
9. Goldberger A.L. - Digitalis Toxicity. In: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 6th ed., Mosby, Inc. 1999, 188-195.

10. Grigorescu E., Lazăr M., Stănescu U. - Index fitoterapeutic, Litografia Iaşi, 2001.
11. Hauptman P.J., Kelly R.A. - Digitalis, Circulation, 1999 Mar 9; 99(9); 1265-1270.
12. Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P. et al. - Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol, 1991;17:590–598.
13. Ide B., Drew B.J. - The many rhythms of digitalis toxicity. Prog Cardiovasc Nurs 1998 Winter; 13(1):41.
14. Katzung BG, Parmley WW. - Cardiac glycosides & other drugs used in congestive heart failure. In: Katzung BG, ed. Basic & clinical pharmacology. 7th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1998, 197-215.
15. Kelly R.A., Smith T.W. - Antibody therapies for drug overdose. In: Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TR, eds. Therapeutic Immunology. Boston, Mass: Blackwell Scientific; 1996;27:353–362.
16. Kelly R.A., Smith T.W. - Pharmacological treatment of heart failure. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, 809–838.
17. Kelly R.A., Smith T.W. - Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1992 Jun 4;69(18):108G-118G; disc. 118G-119G.
18. Linden C.H. - Digitalis Glycosides. In: Ford Clinical Toxicology, 1st ed., W. B. Saunders Company, 2001, 379-391.
19. Ma G., Brady W.J., Pollack M., Chan T.C. - Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med 2001 Feb; 20(2):145-52.
20. Roberts D.J. – Digitalis. In : Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 5th ed., Mosby, 2002, 2104-2108.
21. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, p.147-148, 2002.
22. Stroescu V., Fulga I. – Farmacologie. Editura All, ed. a V-a, Bucureşti 2002, 231-239.
23. Ujhelyi M.R., Robert S. - Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinet, 1995 Jun;28(6):483-93.
24. *** Digoxin Immune Fab In : Mosby's Genrx - The Complete Reference For Generic And Brand Drugs, 9th ed., 1999.

Capitolul 16. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIARITMICE

Cătălina Lionte

Medicamentele antiaritmice sunt substanţe care au proprietatea de a preveni sau de a îndepărta diferitele tulburări de ritm, independent de originea acestora. Aceste medicamente, cu structură chimică foarte diferită, acţionează prin mecanisme diverse dar au comun efectul antiaritmic. În raport cu proprietăţile lor electrofiziologice, antiaritmicele au fost clasificate de Vaughan-Williams (1972) în patru grupe (tabel 1).

Tabelul 1. Clasificarea antiaritmicelor *(după Vaughan-Williams, 1984)*

Clasa I Efect direct (stabilizant) pe membrană. Blochează canalele rapide de sodiu.			**Clasa II**	**Clasa III**	**Clasa IV**
I a - Deprimă faza 0. - Încetinesc conducerea. - Prelungesc polarizarea.	I b - Efect redus pe faza 0 a ţesutului normal. - Deprimă faza 0 în fibrele anormale. - Scurtează repolarizarea.	I c - Deprimă marcat faza 0. - Încetinesc marcat conducerea. - Mic efect pe repolarizare.	Simpaticolitice blocante a receptorilor β (betablocante)	Prelungesc repolarizarea predominant prin blocarea canalelor de potasiu	Inhibă pătrunderea ionului de calciu în celulă şi deci contracţia musculară (blocante canale de calciu)
Chinidina Disopiramida Procainamida Cibenzolina	Lidocaina (xilina) Mexiletina Tocainida Difenilhidantoina	Flecainida Encainida Moricizina Propafenona	Alprenololul Oxprenololul Practololul Propranololul	Amiodarona Sotalolul Bretilium tosilat	Verapamil Diltiazem

Datorită cardiotoxicităţii lor mari, intoxicaţia acută cu antiaritmice se situează printre intoxicaţiile medicamentoase cele mai grave, care dau o mortalitate de aproximativ 20%, faţă de indicele de mortalitalitate de 1% al intoxicaţiilor cu medicamente, în general.

CHINIDINA

Chinidina, izomerul dextrogir al chininei, este un alcaloid natural, care se găseşte în arborele de China (***Cinchona***), alături de ceilalţi alcaloizi cinchona, chinina, clonidina şi cinconina. Chinidina a fost introdusă în practica medicală încă din secolul 17 pentru o varietate de boli, dar astăzi indicaţia curentă este limitată la tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare, ea rămânând şi astăzi unul din antiaritmicele de bază în terapia de întreţinere. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale chinidinei sunt redate în tabelul 2.

Date despre toxic

Se prezintă sub formă de comprimate orale de 200 mg care conţin sărurile sulfat, gluconat şi poligalacturonat şi sub formă injectabilă i.v. – gluconat, care este limitat utilizată datorită hipotensiunii severe pe care o induce. Dozele toxice pentru adulţi sunt de peste 1 g (în general 2,5-4 g oral), dar au fost descrise cazuri care au supravieţuit şi după ingestia unor doze de 8 – 20 g, cu tratament intensiv aplicat. Pentru copii dozele toxice sunt de peste 60 mg/kg.

Tabelul 2. Efectele electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale chinidinei

EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE	EFECTE ECG	EFECTE HEMODINAMICE
• Stabilizează membrana celulelor miocardice (diminuă transferul transmembranar de cationi: Na^+, K^+, Ca^{++}); • Creşte perioada refractară efectivă (PRE); • Creşte durata potenţialului de acţiune (PA), cu excepţia PA a fibrelor Purkinje; • Creşte raportul PRE/PA; • Scade viteza de conducere a impulsului la nivelul atriilor, reţelei Purkinje şi la nivelul joncţiunii acesteia cu celulele musculare ventriculare contractile (prin alungirea perioadei refractare absolute şi a pantei de depolarizare diastolica spontană); • Scade automatismul pacemaker-ilor atriali şi ventriculari (prin încetinirea depolarizării diastolice spontane, mai ales la nivelul atriilor); • Scade excitabilitatea celulelor contractile ventriculare (prin creşterea potenţialului prag); • Are efect vagolilic, crescând indirect viteza de conducere a impulsului la nivelul nodului atrioventricular.	• Lărgeşte complexul QRS (semn de toxicitate); • Alungeşte intervalul Q-T; • Deprimă uşor segmentul ST şi aplatizează undele T.	• Deprimă contractilitatea miocardică (efect inotrop negativ); • Scade rezistenţa vasculară periferică, prin deprimarea fibrelor musculare din pereţii vaselor (vasodilataţia periferică este provocată, în parte, şi de blocarea receptorilor alfa-adrenergici); efectul este mai pronunţat în administrarea parenterală. • Scade tensiunea arterială şi debitul cardiac, crescând în acelaşi timp, presiunea telediastolică ventriculară stângă.

Rapel fiziopatologic

Metabolism, toxicitate

Chinidina se absoarbe aproape complet din tractul gastrointestinal, cantităţile care se regăsesc în scaun fiind mai mici de 50%. Viteza de absorbţie, ca şi concentraţiile maxime din sânge, variază în funcţie de diferitele preparate orale. O doză de sulfat de chinidină, administrată oral, atinge concentraţia plasmatică maximă după 2-4 ore de la ingestie. Aproximativ 80% din chinidina plasmatică se găseşte legată de proteinele plasmatice. Concentraţia terapeutică optimă în plasmă este de 4-8 mg/litru, concentraţiile mai mari de 10 mg/litru generând fenomene toxice. Prin urmare, marginea de siguranţă între doza terapeutică şi cea toxică este foarte mică, ceea ce explică frecvenţa fenomenelor toxice observate în tratamentul cu acest drog.

Chinidina difuzează din sânge în toate ţesuturile. Organele în care chinidina se fixează în concentraţia cea mai mare sunt în primul rând plămânul şi rinichiul, apoi ficatul şi splina. Concentraţia drogului în miocard rămâne moderată, deşi sediul acţiunii principale a chinidinei rămâne tocmai miocardul. Este important de reţinut că în miocardul ventricular chinidina se fixează în proporţie dublă decât în cel atrial.

Chinidina se metabolizează în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Ea se elimină prin urină, ca atare, în proporţii de 10-50%, iar restul sub formă de metaboliţi, în principal derivaţi carbostirilici. Modificările pH-ului urinar cresc sau scad semnificativ excreţia de chinidină prin urină. Astfel, acidifierea urinii intensifică mult excreţia chinidinei, în timp ce alcalinizarea o scade de circa patru ori.

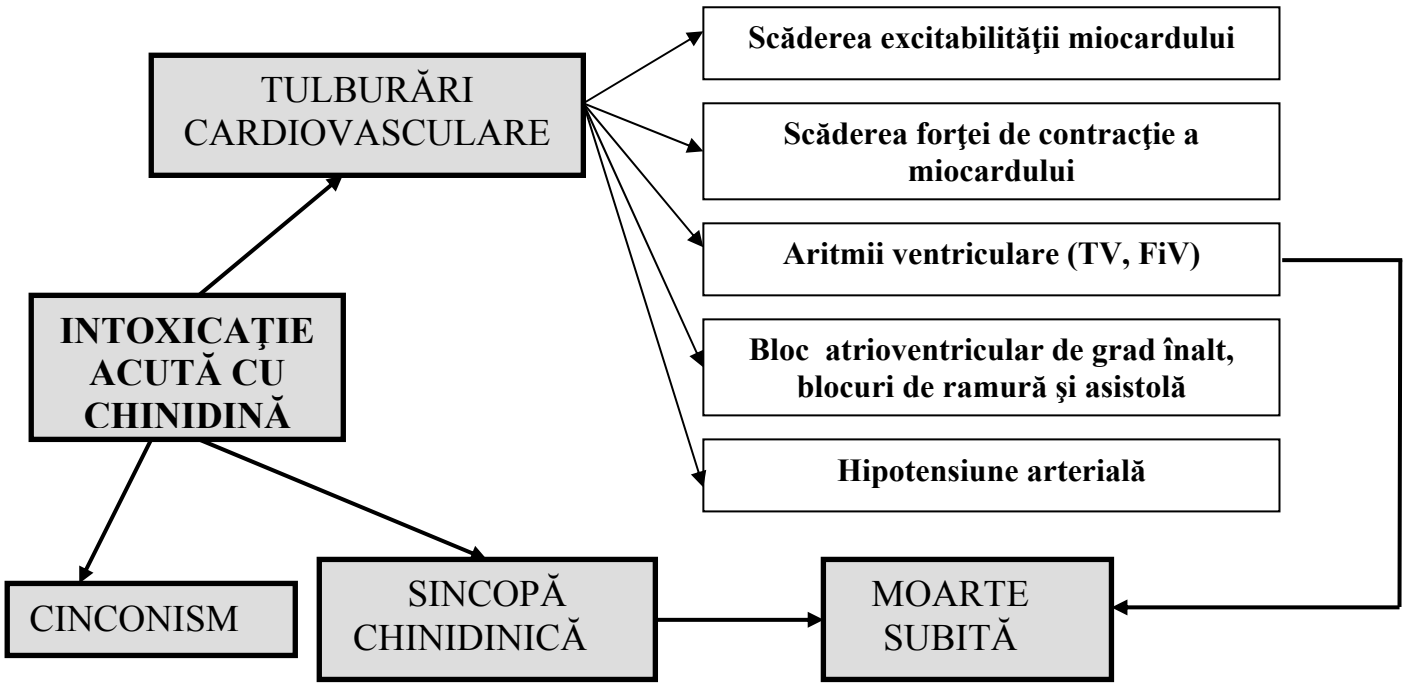


Fig. 1. Toxicitatea chinidinei

În doze mai mari decât cele terapeutice, chinidina produce fenomenul de ***cinchonism***.

Cele mai grave efecte toxice sunt **sincopa chinidinică** sau moartea subită aritmică provocată de tahicardia ventriculară sau fibrilaţia ventriculară.

Interacţiuni medicamentoase:

- Chinidina creşte toxicitatea digoxinei (administrarea concomitentă de digoxină şi chinidină impune o strictă supraveghere clinică şi monitorizarea ECG şi digoxinemiei bolnavului).

- Cimetidina îi creşte concentraţia serică (prin inhibiţia enzimelor ce o metabolizează), la fel Ketoconazolul.
- Verapamilul împiedică metabolizarea chinidinei în 3-hidroxichinidină şi scade timpul de înjumătăţire al chinidinei administrate oral.

Diagnostic clinic

Ingerată în doze mari, chinidina produce tulburări digestive, neurosenzoriale şi cardiovasculare.

Tulburările digestive:

- greţuri;
- vărsături;
- diaree.

Tulburările neurosenzoriale:

- ţiuituri în urechi; scăderea acuităţii auditive,
- cefalee; vertije,
- tulburări de vedere (vedere înceţoşată, tulburări în percepţia culorilor, diplopie, orbire nocturnă),
- letargie,
- delir,
- convulsii,
- comă.

Acestea pot apare şi în absenţa depresiei cardiovasculare, deşi intervalul QT alungit poate fi prezent chiar la niveluri terapeutice.

Tulburările cardiovasculare:

- hipotensiune arterială şi şoc (în special la vârstnici);
- diferite tulburări de ritm şi de conducere (bloc atrioventricular, ritm idioventricular, asistolă, tahicardie şi fibrilaţie ventriculară)
- modificări ale electrocardiogramei (accentuarea undei U ; lărgirea, difazismul, aplatizarea şi uneori inversarea undei T ; subdenivelare de ST; alungirea intervalului QT peste 45% din cel normal ; alungirea intervalului PR ; lărgirea complexului QRS).

Sincopele chinidinice pot să apară atât la doze terapeutice, cât şi după doze toxice, în funcţie de sensibilitatea individuală. Asocierea chinidinei cu digitalicele, hiponatremia, hiper- şi hipokaliemia şi acidoza cresc cardiotoxicitatea chinidinei, putând precipita sincopa, chiar la bolnavii la care se administrează doze terapeutice de chinidină. Sincopa chinidinică este rezultatul unei pauze cardiace, unei tahicardii sau fibrilaţii ventriculare sau al unei torsade a vârfului. Ea apare în 4% din cazuri ca o complicaţie a tratamentului cu chinidină pentru flutter şi fibrilaţie atrială (în scopul restabilirii ritmului sinusal normal), dând o mortalitate de 11,5%. Deoarece sincopa chinidinică nu este legată de doză, atât tratamentul cu chinidină, cât şi intoxicaţiile acute cu acest drog comportă riscul acestei grave complicaţii.

Cinchonismul este un sindrom toxic ce apare după consumul prelungit, excesiv de alcaloizi din ***Cinchona*** (chinidină, chinină). Sindromul apare la nivele plasmatice relativ mici ale chinidinei. Manifestările clinice sunt reprezentate de cefalee, febră, midriază, modificări ale câmpului vizual şi acuităţii vizuale, tinitus, scăderea auzului, sindrom organic cerebral care variază de la tulburări de memorie la delir, graţă, vărsături, rash şi tegumente calde, eritematoase. Sindromul organic cerebral cronic poate reprezenta singura manifestare a cinchonismului. La cei cu cinchonism sever, apar comă, convulsii şi stop cardiorespirator. Toxicitatea indusă de alcaloizii ***Cinchona*** trebuie suspectată la pacienţii cu pierdere bruscă a vederii şi pupile midriatice areactive.

S-au mai citat depresie respiratorie şi hipoglicemie.

Chinidina poate să provoace şi **reacţii de sensibilizare**, exprimate clinic prin hipertermie, erupţii cutanate, hepatită colestatică, lupus eritematos sistemic, bronhospasm, purpură

trombocitopenică, urticarie, anemie hemolitică şi agranulocitoză fără trombocitopenie, hipoprotrombinemie, vasculită cutanată, fotosensibilitate şi leziuni buloase cutanate.

Diagnostic paraclinic

1. ***Dozarea în sânge a drogului***

Metodele de a pune în evidenţă chinidina sunt fluorometria, cromatografia lichidă cu presiune înaltă sau cromatografia gazoasă – spectrometrie de masă şi tehnici imunoenzimatice.

Nivelele plasmatice nu se corelează cu gradul toxicităţii fiindcă există diferenţe între metodele de identificare şi o variabilitate individuală în legarea de proteinele plasmatice. Nivelele terapeutice sunt de 2-6 μg/ml chinidină. Valori > 8 μg/ml chinidină pot fi aasociate semnelor de toxicitate şi valori > 14 μg/ml chinidină au fost asociate cu toxicitate cardiacă la majoritatea bolanavilor.

2. **Electrocardiograma**

Markeri excelenţi de a pune în evidenţă ingestia semnificativă sunt alungirea QT şi QRS. Lărgirea intervalului Q şi a QRS începe la niveluri plasmatice de peste 2 μg/ml chinidină şi este evident definită la niveluri plasmatice > 8 μg/ml chinidină. O alungire de 50% a intervalului QT sau complexului QRS indică prezenţa nivelurilor toxice de chinidină.

3. **Teste biochimice**

La pacienţii cu intoxicaţie se vor determina electroliţii – potasiu, calciu, fosfor, magneziu; se vor monitoriza testele funcţionale hepatice şi funcţia renală.

Tratament

1. În cazurile de supradozaj, când durata complexului QRS depăşeşte 50% din cea normală, se întrerupe administrarea drogului sau se reduce doza.
2. Stabilizarea pacientului – linie i.v., oxigenoterapie, monitorizare cardiacă. Convulsiile se tratează cu Diazepam. Dacă pacienţii nu răspund la acesta se dozează electroliţii (în special calciul) şi glicemia şi se fac corecţiile necesare.
3. În intoxicaţia acută prin ingestia de doze masive de chinidină, se practică spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat, după care se administrează un purgativ salin. Dozele repetate de cărbune activat (la fiecare 3-4 ore) pot creşte eliminarea chinidinei captată în mediul gastric acid.
4. Măsurile terapeutice prin care se urmăreşte grăbirea eliminării toxicului, şi anume diureza forţată şi metodele de dializă, au eficacitate limitată, deoarece chinidina circulă în sânge legată de proteinele plasmatice în proporţie de 80%. Cu toate acestea, unii autori consideră diureza forţată ca metoda cea mai eficace pentru eliminarea toxicului. Dializa peritoneală nu creşte semnificativ eliminarea chinidinei. În ceea ce priveşte hemodializa, aceasta a fost folosită cu rezultate satisfăcătoare pentru îndepărtarea fenomenelor toxice nervoase şi cardiace din intoxicaţia acută cu chinidină. Cantitatea de chinidină îndepărtată în cursul hemodializei nu depaşeşte 10-36 mg/oră. Se consideră că hemodializa cu lichid de dializă sărac în potasiu este metoda cea mai eficace de epurare a toxicului în intoxicaţiile grave. Hemoperfuzia poate fi utilă la pacienţii la care insuficienţa hepatică reduce metabolizarea chinidinei.
5. **Sincopa chinidinică** poate fi combatută prin administrarea intravenoasă de 150 mg tosilat de bretiliu, timp de 30 min. Perfuzarea într-un ritm mai rapid este urmată de eliminarea excesivă a drogului şi de scăderea cantităţii care se fixează pe miocard. Se pare că tosilatul de bretiliu este medicamentul de elecţie în tratamentul aritmiilor induse de chinidină, responsabile de sincopa chinidinică. Tosilatul de bretiliu scurtează perioada refractară, care este prelungită de către chinidină. Sincopa chinidinică, respectiv aritmia care o produce, poate fi combătută şi prin administrarea de lidocaină, în doză iniţială de 50-100 mg în bolus, urmată de perfuzarea acesteia în ritm de 2 mg/min.

6. Pentru combaterea **hipotensiunii** se recomandă umplere vasculară şi la nevoie vasopresoare (izoproterenol sau norepinefrină), iar în cazurile rezistente, poate fi utilă plasarea unui balon de contrapulsaţie intraaortic.
7. Pentru prevenirea asistolei – stimularea electrică endocavitară.
8. **Tahicardia ventriculară atipică** va impune scurtarea intervalului QT, prin p.i.v. cu Izoproterenol 2-8 μg/min., sau stimulare overdrive (120-140/min). Nu sunt utile lidocaina sau procainamida (pot face chiar deservicii). Mai este necesară corecţia unei eventuale hipokaliemii.
9. **Efectele cardiotoxice** pot fi contracarate printr-un aport exogen adecvat de sodiu, pe baza observaţiei potrivit căreia în mod normal, în timpul fazei zero a potenţialului de acţiune şi al perioadei refractare efective, se produce un influx de sodiu în fibra miocardică. Chinidina, care este un deprimant al membranei fibrelor miocardice, are proprietatea de a bloca intrarea sodiului în celulă în timpul depolarizării acestei membrane. Creşterea concentraţiei ionilor de sodiu, prin intervenţie terapeutică, tinde să anuleze acţiunea chinidinei şi să readucă la normal viteza de creştere a potenţialului de acţiune (faza zero) şi durata perioadei refractare efective. Folosirea soluţiei de clorură de sodiu, în tratamentui intoxicaţiei cu chinidină, a fost recomandată în anii ‘60. Ulterior, la tratamentul cu clorură de sodiu s-a adăugat cel cu lidocaină care scade durata potenţialului de acţiune (fazele 0, 1, 2, 3 şi 4), antagonizând chinidina, care are un efect toxic opus. Clorura de sodiu se poate administra sub formă de ser fiziologic sau sub formă de soluţie hipertonică sau lactat de sodiu molar.
10. În formele severe, se tratează şocul (vezi capitolul), insuficienţa respiratorie acută (poate rezulta ca urmare a depresiei respiratorii, pneumoniei de aspiraţie au sindromului de detresă respiratorie a adultului; la pacienţii cu boli cardiovasculare preexistente, edemul pulmonar poate apare prin depresia contractilităţii miocardice), insuficienţa renală şi se aplică măsurile de resuscitare în cazurile de oprire a circulaţiei.
11. Tratamentul **cinchonismului** are succes doar în primele 24 ore după ingestia alcaloizilor Cinchona şi constă în administrare de blocante ale ganglionului stelat, vasodilatatoare şi hormon adrenocorticotrop.

PROCAINAMIDA

Procainamida (Pronestyl) este un derivat de procaină, antiaritmic de clasă Ia, care are indicaţile terapeutice ale chinidinei, fiind mai eficientă pe etajul ventricular. Dozele toxice pentru adult sunt de peste 5 g.

Rapel fiziopatologic

Dozele orale de procainamidă se absorb relativ repede din tubul digestiv, concentraţia maximă în sânge fiind atinsă la 60-90 minute de la ingestie. Efectul antiaritmic se instalează când concentraţia maximă în sânge este de 4-8 micrograme/ml. Aproximativ 15% din procainamidă circulă legată de proteinele plasmatice. Din sânge, difuzează rapid în ţesuturi, inclusiv în miocard. Timpul de înjumătăţire a concentratiei plasmatice este de aproximativ 3 ore.

Se metabolizează în ficat, transformându-se parţial în acid para-aminobenzoic, N-acetilprocainamidă şi alţi compuşi neidentificaţi. La bolnavii cu funcţia renală normală, 45-65 % din doza de procainamidă se elimină netransformată, prin urină. Scaderea pH-ului urinar creşte considerabil eliminarea renală a procainamidei. Cardiotoxicitatea procainamidei apare la concentraţii plasmatice de 10 mg/litru şi este constant prezentă la concentraţii de
peste 16 mg/litru. Concentraţii cuprinse între 20-30 mg/litru pot determina tulburări cardiovasculare grave şi chiar moarte subită. Au fost însă cazuri care au supravieţuit după ingestia unor doze mari de procainamidă, la care concentraţia plasmatică a depăşit 70 mg/litru.

Efectele electrofiziologice, electrocardiografice si hemodinamice ale procainamidei sunt prezentate în tabelul 3.

Tabel 3. Efecte electrofiziologice, ECG şi hemodinamice

EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE	EFECTE ECG	EFECTE HEMODINAMICE
Stabilizează membrana celulelor miocardice (diminuă transferul de cationi). Creşte perioada refractară efectivă (PRE). Creşte durata potenţialului de acţiune (PA) al celulelor pacemaker miocardice comune. Creşte raportul PRE/PA şi scade viteza de conducere a impulsului (inclusiv la nivelul nodului atrioventricular). Scade automatismul centrilor ectopici. Scade excitabilitatea miocardică (prin creşterea potenţialului prag).	Creşte intervalul P-R. Lărgeşte complexul QRS. Alungeşte intervalul Q-T. Aplatizarea, uneori, a undelor T.	Deprimă contractilitatea miocardică (efect inotrop negativ). Produce vasodilataţie periferică. Scade tensiunea arterială, prin combinarea efectului inotrop negativ cu cel vasodilatator periferic.

Efectele toxice cardiovasculare constau în deprimarea contractilităţii miocardice, a conducerii atrioventriculare şi intraventriculare, tulburări de ritm şi hipotensiune arterială. Dozele toxice produc postdepolarizare timpurie, activitate trigger şi tahiaritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfului. Procainamida poate determina vasodilataţie periferică, posibil prin efect antisimpatic la nivel cerebral sau la nivel medular, putând altera reflexele cardiovasculare.

În doze mari, toxicitatea procainamidei se extinde şi asupra sistemului nervos central şi a tubului digestiv.

Diagnostic

Simptomatologia intoxicaţiei acute cu procainamidă este asemănătoare cu cea provocată de ajmalină, cu deosebirea că evoluţia tulburărilor cardiace este mai îndelungată, datorită absorbţiei mai lente a procainamidei şi faptului că metabolitul ei principal, N-acetilprocainamida, este şi el cardiotoxic.

Efectele cardiovasculare:

- modificări electrocardiografice: alungirea intervalelor P-R şi Q-T şi lărgirea complexului QRS.
- bloc atrioventricular complet, asistolă, tahicardie sau fibrilaţie ventriculară (când concentraţiile plasmatice de procainamidă sunt mai mari).
- hipotensiunea arterială rezultă din vasodilataţia periferică şi scăderea debitului cardiac, provocate de procainamidă.

Tulburările gastrointestinale: constau în anorexie, greaţă şi vărsături, diaree.

Tulburările nervos centrale: alterarea stării de conştienţă.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG (pentru alungirea QT, QRS sau PR), funcţia renală şi concentraţiile serice ale drogului.

Tratament

1. Bolnavul trebuie internat în spital, într-un serviciu de reanimare şi terapie intensivă.
2. Spălătura gastrică cu soluţie salină sau cărbune activat este indicată în toate cazurile, fiind eficace îndeosebi atunci când se aplică în primele doua ore de la ingestia toxicului.
3. Diureza forţată poate fi utilă, iar dializa peritoneală este este puţin eficace în eliminarea toxicului.
4. Pentru redresarea tensiunii arteriale se încearcă întâi izoproterenolul, iar în caz de eşec, se administrează epinefrina în p.i.v. cu ritm de 4 micrograme/min.

5. Pentru prevenirea opririi inimii, în cazul ingestiei de doze masive de procainamidă este necesară cardiostimularea electrică temporară de îndată ce apar tulburări grave de conducere atrioventriculare.

DISOPIRAMIDA

Tratamentul cu fosfat de disopiramid (Norpace, Rhytmodan), utilizat ca antiaritmic din a doua linie, îşi datoreşte efectele sale secundare în special proprietăţilor anticolinergice. Este folosită, ca şi chinidina, în tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare, dar îndeosebi pentru prevenirea recurenţei TPV rezolvată prin electroconversie sau xilină şi în tahiaritmiile sindromului WPW (cu tulburări de conducere atrioventriculare).

Rapel fiziopatologic

Disopiramida este un antiaritmic cu efecte foarte asemănătoare cu cele ale chinidinei (clasa Ic):

- ⇒ reduce viteza şi amplitudinea potenţialului de acţiune;
- ⇒ deprimă conducerea;
- ⇒ creşte perioada refractară efectivă a nodului AV şi a sistemului His-Purkinje;
- ⇒ deprimă contractilitatea miocardică;
- ⇒ are proprietăţi anticolinergice.

Spre deosebire de chinidină, disopiramida nu modifică funcţia simpatică.

Dozele toxice sunt de peste 1 g la adult.

Disopiramida se absoarbe complet din tubul digestiv, atingând concentraţia plasmatică maximă la 30 minute – 3 ore de la ingestie, concentraţie ce se menţine timp de 3-4 ore.

Concentraţia plasmatică antiaritmică este de 2-4 micrograme/ml. Concentraţiile toxice sunt în genral de peste 9 micrograme/ml, deşi la unii pacienţi un nivel plasmatic de 4- 5 micrograme/ml s-a dovedit a fi toxic.

În sânge, disopiramida se găseşte legată de serum albumine în proporţie de 20-30%. Aproximativ 40-60% din doza administrată se elimină netransformată prin urină. Unul din metaboliţii săi are o activitate antiaritmică mult mai slabă decât disopiramida. Timpul de înjumătăţire, în faza de eliminare, este de 5-6 ore.

Toxicitatea disopiramidei este mai mică decât cea a chinidinei. Mecanismul hipoglicemiant al disopiramidei este legat de scăderea glicogenolizei, a neoglucogenezei, asociate cu scăderea utilizării periferice a glucozei.

Diagnostic

Toxicitatea cardiovasculară este similară cu cea a chinidinei. Colapsul cardiovascular poate apare fără o modificare electrocardiografică, urmat de aritmii, apnee şi exitus. Depresia respiratorie sau stopul respirator şi coma sunt de asemenea raportate. Efecte anticolinergice precum uscăciunea gurii, retenţie urinară, constipaţie, tulburări de vedere, uscăciunea conjunctivelor, mucoasei nazale şi gâtului contracţii uterine, glaucom, colestază, acidoză metabolică, au fost de asemenea întâlnite în intoxicaţia cu acest drog.

În perioada relativ scurtă de la introducerea sa în practica terapeutică, au fost descrise din ce în ce mai multe cazuri de hipoglicemii apărute à jeun, începând cu 1978. Incidentul survine mai ales la vârstnicii care au un grad de malnutriţie şi au anomalii moderate ale homeostaziei glicemice.

Hipoglicemiile sunt severe, mergând până la comă, uneori fatală. Pot apărea şi la diabetici, în măsura în care acest drog este utilizat pentru o complicaţie cardiacă.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG (pentru alungirea QT, QRS sau PR), funcţia renală şi concentraţiile serice ale drogului.

Tratament

Tratamentul intoxicaţiei acute cu disopiramidă este asemănător celui din intoxicaţia acută cu chinidină. Evoluţia intoxicaţiei acute este favorabilă.

AJMALINA

Ajmalina (Cardiorythmine, Tachmalin) este un alcaloid izolat din Rauwolfia serpentina, cu proprietăţi farmacologice asemănătoare cu ale chinidinei. Ajmalina scade excitabilitatea miocardică, prin prelungirea sistolei electrice la toate nivelurile (dar cu deosebire la nivel intraventricular), prin creşterea perioadei refractare. În doze terapeutice, are efect inotrop pozitiv, ceea ce permite administrarea ei la bolnavii cu insuficienţă cardiacă. Este indicată în TPSV din WPW şi în profilaxia tulburărilor de excitabilitate din WPW. În doze toxice, produce deprimarea funcţiei contractile a miocardului.

Rapel fiziopatologic

Ajmalina se absoarbe şi difuzează rapid în ţesuturi, unde concentraţia ei ajunge la valori de 4 ori mai mari decât în sânge. Se metabolizează predominant la nivelul ficatului, iar timpul de înjumătăţire este de aproximativ două ore. Se elimină rapid prin rinichi, eliminare care se face total în 8 ore. Ajmalina se comportă la nivelul fibrei miocardice ca un stabilizator de membrană, care diminuează permeabilitatea pasivă a acesteia pentru ionii de sodiu şi potasiu. Doza terapeutică este de 2 mg/kg, iar doza toxică, depăşeşte 15-20 mg/kg. Toxicitatea ajmalinei este strâns legată de acţiunea ei asupra miocardului: în doze mari, provoacă tulburări ale conducerii intraventriculare şi favorizează apariţia circuitelor de reintrare, generatoare de tahicardie ventriculară. Acţiunea inotrop negativă a drogului, care apare în urma ingestiei de doze toxice, este responsabilă de insuficienţa cardiacă prin insuficienţă miocardică. În formele grave, se produce oprirea inimii.

Diagnostic

Manifestările clinice ale intoxicaţiei acute apar la aproximativ o oră de la ingestia toxicului şi sunt aproape exclusiv cardiovasculare, manifestările digestive şi neurologice, ca cele de tipul obnubilării sau al comei convulsive, fiind excepţionale şi deseori provocate de medicamente asociate.

Tulburările cardiace sunt foarte asemănătoare cu cele provocate de chinidină. Tulburările de conducere sunt însă mai frecvente şi mai marcate decât în intoxicaţia cu chinidină: bloc AV de diferite grade şi bloc intraventricular. Electrocardiograma pune în evidenţă lărgirea complexelor QRS cu aspect de bloc de ramură dreaptă sau de bloc bifascicular şi modificări de fază terminală de tip ischemie subendocardică. În aproximativ un sfert din cazuri se produce oprirea circulaţiei prin bradicardie severă, tahicardie cu frecvenţă înaltă sau disociaţie electromecanică. Oprirea circulaţiei este frecventă, îndeosebi în cazurile în care hipotensiunea arterială şi modificările electrocardiografice survin la scurt timp după ingestia toxicului.

Insuficienţa circulatorie poate fi responsabilă de leziuni renale, care pot evolua apoi pe cont propriu sau de leziuni encefalice anoxice. Tulburările cardiovasculare şi evoluţia acestora sunt de durată scurtă, datorită eliminarii rapide a toxicului din organism.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG (pentru alungirea QT, QRS sau PR), concentraţiile serice ale drogului.

Tratament

Tratamentul este simptomatic şi de susţinere.

1. Bolnavii trebuie internaţi în spital, în secţiile de terapie intensivă unde pot fi executate manevrele de resuscitare cardiacă.
2. Spălătura gastrică este utilă numai în primele 30 minute de la ingestie, deoarece toxicul se absoarbe foarte repede.
3. Epurarea extrarenală nu a fost încercată în acest tip de intoxicaţie.
4. În caz de tulburări de conducere, tratamentul se începe cu administrarea de lactat de sodiu, soluţie molară, în doză maximă de 500 ml/24 de ore, pentru a evita anomaliile biologice induse de încărcarea cu sodium.
5. Hipokaliemia poate fi prevenită prin adaosul a 2 g de clorură de potasiu la fiecare 500 ml soluţie molară de lactat.
6. Administrarea de izoproterenol şi de glucagon are acţiune favorabilă asupra conducerii, inotropismului şi frecvenţei cardiace, fiind indicată în corectarea hipotensiunii arteriale.
7. Cardiostimularea electrică temporară este indicată în blocul AV şi oprirea ventriculară, de îndată ce au aparut primele tulburări de conducere. În cazurile foarte grave, miocardul devine mai puţin excitabil la stimuli eleetrici, iar eficacitatea metodei poate fi nulă.
8. În tahicardia ventriculară, şocul electric extern este contraindicat de unii autori şi indicat de alţii.
9. Folosirea antiaritmicelor este contraindicată, deoarece ele potenţează efectul ajmalinei şi precipită oprirea cardiacă.
10. În caz de stop cardiocirculator se aplică masajul cardiac extern, intubaţia orotraheală şi ventilaţia mecanică cu oxigen pur. Manevrele de resuscitare se însoţesc de perfuzia de lactat de sodiu şi de administrarea de izoproterenol.

LIDOCAINA

Lidocnina (Xilina) este un anestezic folosit şi ca antiaritmic, făcând parte din clasa Ib. Spre deosebire de chinidină şi procainamidă, lidocaina este eficace numai în aritmiile ventriculare.

Indicaţia majoră a lidocainei este reprezentată de aritmiile ventriculare din infarctul miocardic acut, deoarece, spre deosebire de celelalte antiaritmice, ea nu are efecte deprimante asupra aparatului cardiovascular, iar efectele toxice, în special nervoase, au o durată scurtă. Mai este indicată în tratamentul aritmiilor ventriculare induse de digitală, ca şi în prevenirea aritmiilor care pot apare în cursul şocului electric extern la bolnavii anterior digitalizaţi.

Rapel fiziopatologic

Lidocaina se absoarbe aproape în totalitate din tractul gastrointestinal, dar 70% din cantitatea absorbită este metabolizată în ficat, la prima trecere, înainte de a ajunge în circulaţia generală şi de a se distribui în diferite ţesuturi. De aceea, după administrarea orală, concentraţia lidocainei plasmatice este mică, iar a metaboliţilor săi este mare. Concentraţiile plasmatice terapeutice şi toxice ale lidocainei nu pot fi atinse decât după administrarea i.v. a drogului. O singură doză administrată în bolus intravenos dispare repede din sânge, deoarece lidocaina se distribuie rapid în ţesuturi, unde îşi exercită efectele terapeutice (tabel 4) la 20 minute de la administrare.

Pentru atingerea şi menţinerea concentraţiilor plasmatice eficace, lidocaina trebuie perfuzată continuu, în ritm de 2-3 mg/min., care acoperă cantitatea biodegradată şi eliminată. Lidocaina este metabolizată la nivelul microzomilor hepatici. În afecţiunile hepatice parenchimatoase există pericolul supradozării.

Concentraţiile toxice sunt > 6 micrograme/ml. Perioada de înjumătăţire este de 2 ore.

Tabel. 4. Proprietăţile electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice ale lidocainei

EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE	EFECTE ECG	EFECTE HEMODINAMICE
Creşte viteza de conducere a impulsului la nivelul reţelei Purkinje intraventriculare (nu influenţează conducerea A-V). Creşte viteza de conducere a impulsului şi scade perioada refractară la nivelul joncţiunii dintre reţeaua Purkinje şi fibrele musculare ventriculare contractile, îndepărtând blocul unidirecţional sau bidirecţional şi deci reintrarea. Scade perioada refractară efectivă (PRE) proporţional mai mult decât potenţialul de acţiune (PA). Scade durata potenţialului de acţiune la nivelul reţelei Purkinje. Creşte raportul PRE/PA la nivelul reţelei Purkinje. Scade automatismul centrilor ectopici ventriculari, prin scăderea pantei de depolarizare (faza 4). Creşte pragul de excitabilitate a celulelor miocardice.	Poate scurta intervalele PR şi QT.	În doze terapeutice (1-4 mg/min) nu are efecte hemodinamice. În doze mai mari decât cele terapeutice: - hipotensiune arterială; - scăderea forţei de contracţie a miocardului (efect inotrop negativ); - creşterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng; - scăderea debitului cardiac.

Diagnostic

Intoxicaţia acută gravă cu lidocaină survine numai în condiţii de supradozaj, când drogul este perfuzat intravenos, în scop terapeutic. Simptomele şi semnele sunt reprezentate în principal de tulburări nervoase şi psihice, urmate de tulburări cardiovasculare şi respiratorii.

Toxicitatea lidocainei diferă în raport cu calea de administrare. Ingestia unei doze mari de lidocaină este urmată de ameţeli şi pareza limbii.

Supradozarea cu lidocaină, administrată intravenos, poate fi urmată de reacţii adverse, care se manifestă în primul rând prin tulburări nervoase şi psihice şi în al doilea rând prin tulburări cardiovasculare, respiratorii şi altele.

Manifestările toxice cu risc vital constau în: somnolenţă, deprimare respiratorie, comă, status epilepticus ce are ca rezultat acidoză metabolică, bradicardie severă, bloc atrioventricular, oprirea inimii, tahiaritmii şi hipotensiune arterială severă.

Fenomenele toxice fără risc vital constau în: confuzie, agitaţie, psihoză, convulsii, somnolenţă, dizartrie, vertij, ameţeli, tremurături, tulburări vizuale, ţiuituri în urechi, greţuri, bradicardie şi hipotensiune arterială.

Una din complicaţiile grave ale administrării intravenoase de lidocaină este oprirea sinusală, care se produce mai ales la bolnavii cu cardiopatie ischemică şi boala nodului sinusal.

Reacţiile alergice sunt rar întâlnite.

La bolnavii cu deficit funcţional hepatic, administrarea intravenoasă de lidocaină poate fi urmată de fenomene toxice chiar în doze mai mici decât cele tolerate de indivizi cu funcţia hepatică normală.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG, concentraţiile serice ale drogului, gazele sanguine.

Tratament

Tratamentul este simptomatic şi de susţinere. Fenomenele toxice se remit destul de repede, datorită metabolizării rapide a lidocainei în exces. În formele severe, se aplică metodele de resuscitare cardiorespiratorie şi de terapie intensivă.

MEXILETINA

Mexiletina (Mexitil) este un anestezic local înrudit cu lidocaina, având şi proprietăţi anticonvulsivante, fiind utilizat pentru tratamentul oral al tulburărilor de ritm ventricular simptomatice, în special după infarctul acut de miocard. Este un antiartimic de clasă Ib.

Date despre toxic

Se prezintă sub formă de capsule de 50 sau 200 mg şi fiole de 10 ml cu 250 mg substanţă activă. Dozele toxice sunt de peste 2400 mg şi au produs bradicardie, ameţeală, somnolenţă şi dezorientare, ce au persistat 6 ore. Ingestia unor doze de 4400 mg a dus la parestezii ale limbii, greţuri, convulsii, asistolă şi deces în 2 ore. S-au descris totuşi supravieţuire şi după ingestia în scop autolitic a unor doze de 8000-12400 mg, care au produs stop cardiac ce a răspuns la mijloacele de resuscitare.

Rapel fiziopatologic

Mexiletina se absoarbe rapid şi complet după administrare orală, cu obţinerea concentraţiei de vârf la 2-4 ore. Timpul de înjumătăţire este de 10 ore la indivizii normali şi de 17 ore la cei care au suferit un infarct miocardic. Nivelele plasmatice terapeutice de 1-2 μg/ml sunt menţinute prin doze orale de 200-300 mg la 6-8 ore. Mexiletina este eliminată prin metabolizare hepatică şi doar 10% este eliminată nemodificată prin urină. Clearence-ul renal creşte odată cu creşterea pH-ului urinar.

Ca mecanism de acţiune, agenţii din clasa Ib produc blocarea canalelor rapide de sodiu, astfel încetinind conducerea impulsului prin ţesutul miocardic. Reduce durata potenţialului de acţiune, scurtează perioada refractară efectivă şi reduce atât frecvenţa cât şi durata aritmiilor ventriculare. Mexiletina nu are efecte hemodinamice majore, deşi administrarea i.v. poate produce hipotensiune.

Diagnostic

Reacţiile adverse sunt reprezentate de greaţă, vărsături, pirozis, spasm esofagian, tremor, dizartrie, vertij, parestezii, diplopie, nistagmus, confuzie, convulsii, ataxie şi diskinezie.

Efectele adverse cardiovasculare se observă după administrarea i.v. – hipotensiune, bradicardii şi exacerbarea tulburărilor de ritm.

Trombocitopenia s-a mai citat în urma terapiei cu mexiletin.

Concentraţiile plasmatice imediat postmortem au fost de 34-37 μg/ml. La pacienţii cu bradicardie în intoxicaţia acută, nivelurile plasmatice înregistrate au fost de 16-17 mmol/l, în condiţiile în care nivelurile terapeutice sunt de 4,7-9,3 mmol/l.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG, concentraţiile serice ale drogului, gazele sanguine.

Tratamentul intoxicaţiei este suportiv şi simptomatic. Nu există antidot.

FENITOINA

Difenilhidantoina (Fenitoina, Dilantin) este o substanţă înrudită structural cu barbituricele care are proprietăţi anticonvulsivante şi antiaritmice. Valoarea sa ca agent antiaritmic (clasa Ib) rămâne incertă. Este indicată în tahiaritmiile cu bloc AV şi extrasistole ventriculare din intoxicaţia digitalică (drog de elecţie), fibrilaţia atrială, flutterul atrial, tahicardia paroxistică ventriculară rezistente la alte droguri (cord vulnerabil – infarct miocardic acut, intervenţii cardiace) şi în profilaxia aritmiilor ventriculare.

Cazurile de intoxicaţie acută se produc mai ales la bolnavii epileptici în tratament cronic cu Fenitoin. Difenilhidantoina este unul dintre drogurile de elecţie ale tratamentului epilepsiei, datorită faptului ca în doze terapeutice nu provoacă somn.

Rapel fiziopatologic

Difenilhidantoina se absoarbe repede din tractul gastrointestinal. În plasma sanguină, ea are o perioadă lungă de înjumătăţire, de aproximativ 22 de ore. Concentraţiile constante ale drogului în plasmă se obţin după 7-8 zile şi pot fi menţinute apoi cu o doză de numai 200 mg/zi, administrată oral. Concentraţiile toxice sunt de peste 20 micrograme/ml.

După absorbţie, concentraţiile cele mai mari de fenitoină se găsesc în ficat şi sistemul nervos central (mai ales, în substanţa cenuşie, pe componenta nelipidică). Durata de acţiune terapeutică după o singură doză este lungă, datorită legăturilor strânse pe care le realizează drogul cu structurile sistemului nervos central. Difenilhidantoina este metabolizată la nivelul microzomilor hepatici prin hidroxilare. Biotransformarea drogului este accelerată, iar efectul farmacologic diminuat de către fenobarbital, prin fenomenul de inducţie enzimatică, respectiv creşterea activităţii enzimelor microzomale hepatice. Biotransformarea fenitoinei este încetinită de către anticoagulantele orale şi izoniazidă şi ca atare, efectele farmacologice ale acesteia sunt mai intense.

Cea mai mare parte din cantitatea de difenilhidantoină ingerată se elimină prin urină sub formă de metaboliţi şi numai 5% netransformată.

Spre deosebire de barbiturice, difenilhidantoina nu ridică pragul convulsivant, decât la doze foarte mari. Ea deprimă cortexul motor, fără să deprime în acelaşi timp, în mod semnificativ, alte arii din creier. Difenilhidantoina împiedică difuziunea impulsului patologic din focar, prin stabilizarea membranei neuronale. Ea scade eliberarea de acetilcolină, scade concentraţia intracelulară a ionilor de sodiu şi o creşte pe cea a glutaminei şi a acidului gama-aminobutiric din creier.

Tabel 5. Efecte electrofiziologice, electrocardiografice şi hemodinamice

EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE	EFECTE ECG	EFECTE HEMODINAMICE
Scade perioada refractară efectivă (PRE) şi durata potenţialului de acţiune (PA). Creşte raportul PRE/PA. Ameliorează conducerea atrială. Creşte viteza de conducere a impulsului prin nodul atrioventricular şi sistemul Purkinje. Scade automatismul centrilor ectopici, îndeosebi în intoxicaţia digitalică (atenuează panta de depolarizare diastolică spontană).	Poate scurta intervalele PR şi QT.	Poate scădea debitul cardiac şi poate creşte presiunea telediastolică ventriculară stângă. Poate scădea tensiunea arterială.

Toxicitatea difenilhidantoinei se exprimă prin numeroase reacţii adverse. Efectele secundare apar la doza de 0,5 g/zi. Cei mai multi bolnavi se plâng de ataxie, tulburări de coordonare, tremor, nistagmus şi diplopie. O parte din bolnavi prezintă fenomene de iritabilitate, iar alţii de somnolenţă. Reducerea dozei sub 0,5 g/zi este urmată de dispariţia acestor simptome. Alcalinitatea drogului provoacă greţuri şi vărsături.

Doze mai mari de 0,5 g/zi pot determina fenomene toxice cerebrale, ca ataxie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, nistagmus, vertij, diplopie, hiperreactivitate, halucinaţii, confuzie, tulburări de vorbire. Rareori, fenitoina provoacă tulburări motorii, caracterizate prin mişcări coreiforme care cedează la întreruperea tratamentului.

Difenilhidantoina mai poate provoca numeroase alte fenomene toxice, printre care anemie megaloblastică, care cedează la tratamentul cu acid folic, pancitopenie, limfadenopatii

(pseudolimfom, sindrom lupoid etc.). Deşi are proprietăţi antiaritmice, difenilhidantoina poate produce tulburări de ritm şi de conducere şi chiar moarte subită.

Diagnostic clinic

Supradozajul de fenitoină determină apariţia de simptome şi semne îndeosebi nervoase: ameţeală, tremor, tulburări vizuale, nistagmus, diplopie şi midriază. La acestea se pot adăuga vărsături, tulburări de deglutiţie, deprimare respiratorie, oboseală, insomnie, iritabilitate, ataxie, confuzie şi halucinaţii.

După ingestia unor doze mari de fenitoină, între 8-20 g, apar simptome şi semne de deprimare a siatemului nervos central, respectiv delir, comportament bizar, convulsii, comă profundă şi exitus.

Administrarea intravenoasă de doze terapeutice (150-250 mg), în scopul îndepărtării tulburărilor de ritm la bolnavii cardiaci, poate produce moarte subită, a cărei cauză rămâne incomplet lămurită.

Injectată intravenos, în ritm mai mare de 50 mg/min., difenilhidantoina poate provoca oprire respiratorie, aritmii şi hipotensiune arterială. La om, o doză intravenoasă de difenilhidantoină poate produce oprire ventriculară, bloc atrioventricular, bradicardie sinusală.

Diagnostic paraclinic

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG, concentraţiile serice ale drogului, gazele sanguine.

Tratament

1. În intoxicaţiile uşoare, se practică spălătura gastrică şi se recurge la diureza osmotică neutră.
2. În formele severe măsurile terapeutice se adresează insuficienţei respiratorii acute, insuficienţei circulatorii acute şi stării comatoase.
3. Au fost încercate cu rezultate bune şi metodele de dializă, îndeosebi hemodializa.

PROPAFENONA

Propafenona (Rytmonorm), antiaritmic din clasa Ic, a fost introdusă în Europa din 1977, iar din 1990 şi în S.U.A. Intoxicaţiile cu acest drog au survenit ca urmare a supradozajului şi au fost în unele cazuri mortale.

Date despre toxic

Structura chimică a propafenonei este similară cu cea a multor beta-blocante. Se prezintă ca un amestec racemic de izomeri D şi L, având un gust amar. Se foloseşte în tratamentul oral al aritmiilor ventriculare ameninţătoare vital, cum ar fi tahicardia ventriculară susţinută, dar şi pentru tratamentul aritmiilor supraventriculare. Se găseşte sub formă de comprimate de 150 şi 300 mg, şi fiole de 70 mg. Dozele terapeutice sunt de 150-300 mg la 8 ore. O creştere a dozei de 3 ori va determina concentraţii plasmatice de 10 ori mai mari.

Dozele toxice

Dozele toxice, care produc efecte clinice sunt variabile, între 1350 – 2700 mg, aceste efecte fiind reprezentate de hipotensiune, convulsii şi tulburări de conducere. Dozele letale sunt cuprinse între 4800-9000 mg, dar s-au citat supravieţuiri şi după doze de 6000 sau 8100 mg.

Rapel fiziopatologic

Propafenona se absoarbe bine (95%) având o biodisponibilitate de 11-39%, ce indică un clearence extensiv presistemic. Concentraţiile de vârf plasmatice după o singură doză de 300 mg sunt de 400 ng/ml. Aceste concentraţii de vârf ale drogului şi metaboliţilor săi (5-

hidroxipropafenonă, N-depropilpropafenonă) se înregistrează în 1-4 ore după ingestie. Nu există o corelaţie bună între nivelul plasmatic al propafenonei şi supresia aritmiilor, deşi unii autori consideră că nivelurile serice terapeutice ar fi de 500-2000 ng/ml.

Propafenona se leagă în proporţie de 97% de proteine. Metabolizarea hepatică la primul pasaj este extensivă, fiind oxidată în doi metaboliţi activi, 5-hidroxipropafenonă şi N-depropilpropafenonă, ce au activitate comparabilă cu propafenona. Timpul de înjumătăţire este de 2-32 ore. Clearence-ul renal al propafenonei este de 12 ml/min/kg. Mai puţin de 1% din doză se elimină neschimbată prin urină.

Propafenona creşte efectele cardiace ale altor antiaritmice, creşte nivelul plasmatic al metoprololului şi activitatea betablocantă a acestuia, creşte nivelul seric al digoxinului, clearence-ul renal şi total al acestuia, impunând monitorizarea atentă a digoxinemiei. De asemenea, asocierea celor 2 droguri determină scăderea frecvenţei cardiace şi scurtarea intervalului QT. Chinidina scade clearence-ul propafenonei şi metabolizarea acesteia în 5-hidroxipropafenonă.

Propafenona este un blocant al canalelor rapide de sodiu, cu o activitate slabă de blocare a receptorilor beta-adrenergici. Suprimă aritmiile ventriculare nesusţinute, încetineşte conducerea intraatrială ţi prin nodul atrioventricualr şi prelungeşte perioada refractară atrială. Prelungeşte, dar de o manieră mai redusă, şi perioada refractară efectivă ventriculară.

Supresia aritmiilor se produce la aceleaşi doze atât la persoanele care metabolizează extensiv dar şi la cei care metabolizează puţin propafenona. Cresc în proporţie de 15-25% intervalele PR, QT, complexul QRS, intervalele AH, HV.

Propafenona şi 5-hidroxipropafenona au proprietăţi inotrop negative la concentraţii crescute, iar la pacienţi cu disfuncţie de ventricul stâng preexistentă şi insuficenţă cardiacă congestivă se poate produce înrăutăţirea simptomatică a stării hemodinamice.

Diagnostic clinic

Este importantă recunoaşterea intoxicaţiei în primele 1-2 ore de la ingestie.Semnele de intoxicaţie, mai severe în primele 3 ore de la ingestie, includ:

- hipotensiune,
- somnolenţă,
- bradicardie,
- disociaţie atrioventriculară,
- tulburări de conducere intraatrială şi intraventriculară, până la asistolă.
- aritmii ventriculare de grad înalt
- convulsii.

Efectele adverse noncardiace minore apar la 15% din pacienţi: vertij, tulburări ale gustului, înceţoşarea vederii, parestezii, efecte adverse gastrointestinale (constipaţie, greţuri, vărsături, rar, diaree, gust amar). Poate apare exacerbarea unei afecţiuni pulmonare bronhospastice preexistente.

Efectele adverse cardiovasculare apar la 10-15% din pacienţi, fiind reprezentate de anomalii de conducere (bloc de ram drept, blocuri atrioventriculare, disfuncţie de nod sinusal), efecte de scădere a contractilităţii miocardice cu agravarea unei insuficienţe cardiace şi efecte proaritmice la 5% dintre pacienţi (creşterea numărului de extrasistole ventriculare, trecerea unei tahicardii ventriculare nesusţinute în tahicardie ventriculară susţinută, fibrilaţie ventriculară).

Diagnostic paraclinic

Propafenona şi metaboliţii săi pot fi evidenţiaţi în plasmă prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. În intoxicaţia acută, nivelurile plasmatice au fost între 1888-4702 ng/ml, iar nivelurile plasmatice la cei care nu au supravieţuit intoxicaţiei au fost între 7700-21000 ng/ml.
La aceşti pacienţi se poate găsi şi un titru anormal al anticorpilor antinucleari.

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG (pentru alungirea QT, QRS sau PR), concentraţiile serice ale drogului.

Tratament

Toxicul nu are antidot!

1. Stabilizarea – internare în serviciul de terapie intensivă, linie i.v., oxigenoterapie, monitorizare cardiacă.
2. Decontaminarea – lavajul gastric, practicat precoce după ingestie, cu prudenţă deoarece în prima oră pot apare şi convulsiile (în acest caz se va practica după prealabilă intubaţie orotraheală şi tratarea convulsiilor). Cărbunele activat poate fi util, deşi nu sunt studii clinice care să confirme acest fapt. Procedurile de decontaminare sunt utile 4-6 ore după ingestie (concentraţiile plasmatice de vârf se ating după 4 ore de la ingestie).
3. Creşterea eliminării – nu sunt utile hemodializa sau hemoperfuzia datorită legării de proteinele plasmatice în concentraţie mare. Plasmafereza s-a dovedit utilă doar într-un singur caz citat în literatură.

Măsuri suportive

1. Administrare de Atropină, la nevoie, amine vasopresoare (dopamină, dobutamină sau izoproterenol).
2. Administrare de sodiu (la pacienţii cu complex QRS larg şi interval QT prelungit, datorită posibilei interferenţe cu canalele de sodiu) – lactat de sodiu molar, bicarbonat de sodiu sau ser fiziologic hiperton, cu prudenţă pentru a evita edemul pulmonar acut secundar supraîncărcării cu sodiu.
3. Pentru convulsii – Diazepam, Fenitoin (cu prudenţă la pacienţii cu tulburări de conducere).
4. În caz de blocuri – pacing cardiac.
5. Evitarea drogurilor din clasa Ic pentru tratament (flecainidă, encainidă), pentru că pot exacerba tulburările de conducere.
6. S-a dovedit eficientă şi combinaţia între p.i.v cu epinefrină şi pacing temporar intern.

AMIODARONA

Amiodarona (Cordarone) este un derivat iodinat de benzofuran, cu structură chimică similară cu a tiroxinei. Face parte din grupa III de antiaritmice, conform clasificării Vaughan-Williams. Este folosită în clinică datorită efectelor de a suprima aritmiile supraventriculare şi ventriculare rezistente şi a îmbunătăţi insuficienţa cardiacă congestivă netratabilă. Cel mai serios efect advers terapeutic este dezvoltarea unui sindrom de detresă respiratorie a adultului, rapid progresiv.

Date despre toxic

Amiodarona se găseşte sub formă de comprimate de 200 mg şi fiole de 150 mg. Dozele terapeutice de atac şi de întreţinere sunt variabile (400-2000 mg respectiv 200-800 mg/zi). Intoxicaţiile acute sunt rar raportate. Ingestia a 8 g Amiodaronă de un adult sănătos a produs în a treia zi de la ingestie doar o uşoară bradicardie, prelungirea QT şi transpiraţii profuze, fără modificări ale presiunii arteriale. Efectele secundare după doze terapeutice (fotosensibilitate, hipotiroidie, hipertiroidie, ginecomastie, hepatotoxicitate, fibroză pulmonară, pigmentări cutanate, depozite corneene) nu au apărut după intoxicaţia acută. Doze de 2600 mg ingerate în scop autolitic nu a produs simptome clinice. După doze de 3,4 g, nu s-au produs modificări ECG. Doze de 15 g au produs efecte toxice, de tip bradicardie sinusală urmată de bloc atrioventricular gradul I, care a necesitat pacing.

Rapel fiziopatologic

Absorbţia după administrarea orală a dozelor terapeutice este lentă. Amiodarona este legată de proteinele plasmatice în proporţie de 98%. Timpul de înjumătăţire este de 3-21 ore după o singură doză şi de 52 zile după administrarea cronică. Nivelul plasmatic terapeutic este de 1-2,5 mg/l. Concentraţiile toxice plasmatice sunt de peste 2,5 mg/ml. Eliminarea renală este de 1% din doza administrată.

Amiodarona poate creşte concentraţiile plasmatice, efectele farmacologice şi toxicitatea digoxinului, diltiazemului, chinidinei, procainamidei, fenitoinului şi anticoagulantelor.

Amiodarona prelungeşte durata potenţialului de acţiune a celulelor miocardice, fără a afecta potenţialul de repaus al membranei. Consecutiv, drogul alterează repolarizarea (prelungirea QT), fără afectarea depolarizării sponatane (faza 4). Amiodarona are proprietăţi de blocare necompetitivă a receptorilor alfa şi beta simpatici, ce au ca rezultat vasodilataţie sistemică şi coronariană.La administrarea i.v. în doze de 2,5-10 mg/kgc, Amiodarona scade frecvenţa cardiacă, rezistenţa vasculară sistemică şi forţa de contracţie a ventricolului stâng.

Efectul amiodaronei pe metabolismul tiroidian rămâne neclar, dar probabil implică mai degrabă o acţiune intracelulară decât una centrală sau periferică.

Diagnostic clinic

Efectele adverse la dozele terapeutice de amiodaronă includ un sindrom de detresă respiratorie acută a adultului, rapid fatal, tahicardie ventriculară polimorfă (torsada vârfului), hipo- şi hipertiroidism. Aceste efecte apar după o folosire îndelungată, sunt în special extracardiace şi sunt legate de concentrraţiile tisulare şi dozele folosite, fiind în general reversibile. Acestea apar la concetraţii plasmatice de peste 1,5 μg/ml amiodaronă sau dezetilamiodaronă (metabolitul principal).

Efectele adverse cardiace sunt bradicardia simptomatică la 2% din pacienţi, agravarea tahiaritmiilor ventriculare cu apariţia torsadei vârfurilor la 1-2%, blocurile AV şi aritmii asimptomatice şi agravarea insuficienţei cardiace la 2% din pacienţi.

Efecte pulmonare

Toxicitatea pulmonară apare la administrarea cronică de doze mai mari - 400 mg/zi luate cel puţin 2 luni. Factorii de risc includ vârsta peste 60 de ani, concentraţii plasmatice ale dezetilamiodaronei peste 2,3 micrograme/ml şi existenţa unei scăderi a capacităţii de difuziune pulmonară sub 80%. Toxicitatea pulmonară se prezintă ca fibroză pulmonară sau ca pneumonie cu infiltrat interstiţial sau alveolar bilateral, la 5-7% din pacienţi şi se manifestă prin tuse, dispnee de efort, dureri toracice, scădere ponderală, febră.

Efectele hepatice

Anomaliile secundare terapiei cu amiodaronă variază de la creşteri tranzitorii ale probelor funcţionale hepatice până la insuficienţă hepatică severă sau ciroză hepatică.

Efecte cutanate – fotosensibilitatea pielii şi coloraţia albăstruie a unghiilor apar infrecvent.

Efecte oculare - microdepzitele corneene de culoare galben-brun de amiodaronă, vizibile la examen oftalmologic, conduc rar la tulburări vizuale (vedere înceţoşată, cu halou colorat, fotofobie) şi apar la majoritatea pacienţilor, în cazul consumului cronic.

Efecte asupra tiroidei

În terapia cronică, 2-7% din bolnavi dezvoltă hipotiroidism şi 5-16% hipertiroidism ce pot agrava aritmiile. Tireotoxicoza amiodaron-indusă se caracterizează prin scădere ponderală, slăbiciune, nelinişte, hiperkinezie şi recurenţa aritmiei pentru care se administra amiodarona.

Alte efecte: neuropatie periferică, tremor, greţuri, vărsături, gust metalic, cefalee, insomnie.

Diagnostic paraclinic

La toţi pacienţii se vor monitoriza electroliţii (K, Ca, Mg), ECG (pentru alungirea QT, QRS sau PR), concentraţiile serice ale drogului.

Pentru a documenta toxicitatea pulmonară sunt utile bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar şi biopsie pulmonară transbronhoscopică, angiografie pulmonară sau chiar biopsie pulmonară deschisă.

Testele funcţionale tiroidiene relevă creşteri tranzitorii ale TSH, tiroxinei şi triiodotironinei.

Testele funcţionale hepatice evidenţiază creşteri ale bilirubinei, transaminazelor şi fosfatazei alcaline care sunt asimptomatice la 10-20% din cazuri.

ECG evidenţiază la pacienţii vârstnici sau cu hipokaliemie efectele proaritmice - torsada de vârf şi aritmii maligne sau tulburări de conducere la pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică.

Tratament

1. Măsurile de decontaminare sunt utile mai multe ore după ingestie. Cărbunele activat reduce absorbţia drogului. Lavajul gastric se va practica la pacientul monitorizat cardiac (poate apare bradicardie). Colestiramina (4g la fiecare 4 ore) ar reduce circuitul enterohepatic al drogului. Hemoperfuzia nu este eficientă datorită legării în proporţie mare de proteinele plasmatice. Plasmafereza ar da oarecare rezultate.
2. Pacienţii vor fi supravegheaţi 1-2 zile într-o unitate de terapie intensivă coronariană datorită riscului de aritmii, bradicardie, bloc. În privinţa pacing-ului profilactic, acesta se va practica la cei cu alungire semnificativă a intervalului PR.
3. Toxicitatea pulmonară – întreruperea drogului, corticoterapie.
4. Colapsul cardiovascular cu bradicardie şi complexe QRS largi la pacienţii cu sindrom WPW – izoprenalină şi cardioversie electrică.
5. Bradicardie – agonişti beta adrenergici sau pacemaker.
6. Hipotensiune – vasopresoare.

Tabel 6. Tratamentul intoxicaţiei cu antiaritmice

Agenţii din clasa Ia	Agenţii din clasa Ib	Agenţii din clasa Ic	Agenţii din clasa III
- Evaluarea şi menţinerea funcţiilor vitale. - Lavaj gastric (pentru doze mari). - Nu se recomandă provocarea de vărsături (risc aritmogen, convulsii, comă). - Cărbune activat repetat. - Hipotensiunea – umplere vasculară, vasopresoare, balon de contrapulsaţie aortică. - Biarbonat de sodiu pentru contracararea efectelor deprimante cardice. - Corecţia anomalilor electrolitice – hipokaliemia, hipomagneziemia, hipocalcemia. - Fenitoin sau Xilină pentru corecţia aritmiilor (nu sunt indicaţi agenţi din clasa Ia). - Pacemaker dacă apar tulburări de conducere cu complex QRS larg, ce predispun la tahicardie sau fibrilaţie ventriculară. - Convulsiile – Diazepam (în intoxicaţia cu Chinidină) şi Fenitoin pentru prevenirea recurenţelor.	- Evaluarea şi menţinerea funcţiilor vitale. - Lavaj gastric (pentru doze mari). - Evitarea provocării de vărsături. - Cărbune activat. - Convulsiile – Diazepam, urmat de Fenobarbital la nevoie. Se evită Fenitoinul datorită efectelor sinergice cardiace posibile. Convulsiile refractare – blocanţi neuromusculari, intubaţie, ventilaţie artificială. - Aritmiile cardiace – pacing şi cardioversie. - Acidoza – bicarbonat de sodium i.v. - Methemoglobinemia – albastru de metilen.	- Aceleaşi măsuri ca pentru agenţii din clasa Ia. - Tahicardia ventriculară – agenţi antiaritmici obişnuiţi, cardioversie, pacing ventricular.	- Aceleaşi măsuri ca pentru agenţii din clasa Ia. - Măsuri de decontaminare gastrointestinale în cazul ingestiei unor doze mari – lavaj gastric, cărbune activat, în doze repetate. - Hipotensiunea şi bradiaritmiile se tratează prin măsuri convenţionale, ca pentru agenţii din clasa Ia.

Bibliografie

1. Braunwald E. – Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition, W.B. Saunders Company, 1997.
2. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
3. Georgescu G.I.M., Cătălina Arsenescu – Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore, Ed. Polirom, 2001.
4. Gherasim L. - Medicină internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice,vol.2, Ed. Medicală, 1996.
5. Goodman&Gilaman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
6. Mogoş Ghe. - Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
7. Ungureanu G., Covic Maria – Terapeutică medicală, Editura Polirom, 2000.
8. *** Management of Drug Overdose and Poisoning, MOH Clinical Practice Guidelines, 2/2000, Published by Ministry of Health, Singapore, 2000.

Capitolul 17. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PREPARATE DE FIER

Cătălina Lionte

Intoxicaţia acută cu preparate de fier continuă să reprezinte o intoxicaţie frecventă şi din păcate mortală. Reprezintă principala cauză de deces prin intoxicaţii acute la copiii sub 6 ani.

Circumstanţe de apariţie

Este consecutivă ingestiei de medicamente ce conţin fier şi are o frecvenţă ridicată, mai ales la copii (culorile vii şi invelişul dulce al drajeurilor îi fac să le confunde cu bomboanele), dar şi la gravide (este prescris în perioada sarcinii, perioadă stresantă, cu încărcătură emoţională, când sunt posibile gesturi impulsive).

Date despre toxic

Toxicitatea produselor medicamentoase cu fier depinde de compusul încorporat, respectiv de conţinutul în fier elemental (de exemplu sulfatul feros cristalin conţine 20%, gluconatul feros anhidru 12,5%, fumaratul feros 33% etc.). Peste 20 mg/kg fier elemental se consideră doză toxică, care impune măsuri de decontaminare. Dozele de 180-300 mg/kg constituie doze letale.

Tipuri de preparate de fier:

- lichid: 10-20 mg fier elemental/ml;
- de mestecat: 15 mg fier elemental/tabletă;
- preparate pentru adulţi: de obicei 3 săruri de fier – sulfat (20% fier elemental); gluconat (12% fier elemental); fumarat (33% fier elemental).

Pentru a calcula încărcătura de fier elemental (mg/kg), se utilizează formula:

[(nr.comprimate) x (mg sare de fier/cp.) x (%fier elemental)] / [greutatea pacientului(kg)]

Rapel fiziopatologic

Absorbţia fierului ca medicament este limitată datorită transportului de tip saturabil, controlat de capacitatea de transport a mucoasei intestinale şi de legare a fierului la acest nivel de către feritină şi mai departe, la nivelul sângelui, de către transferină.

Cantităţile mari de fier ingerate depăşesc mecanismele de reglare şi control ale absorbţiei digestive, ducând la o masivă pătrundere a fierului în sânge, depăşirea capacităţii de legare a transferinei şi fierul circulă liber, producând leziuni vasculare sistemice. Eliberarea de feritină, serotonină şi histamină potenţează lezarea vasculară de către fierul plasmatic liber.

Nu există un mecanism formal de îndepărtare a fierului din organism. Doar reglarea captării controlează adecvat nivelele ionului de fier la doze terapeutice. Este pierdut prin bilă, transpiraţie, piele şi reînnoirea celulelor mucoasei gastrointestinale, într-o cantitate constantă de 1-2 mg/zi (mai mult în timpul menstruaţiei).

Sistemul cardiovascular este lezat în special la nivel capilar (fig. 1). Fierul liber are efect inotrop negativ şi poate fi depozitat în inimă, producând lezare miocardică directă.

La nivel gastrointestinal se produc efecte corozive (eroziuni, ulceraţii gastrice şi intestinale cu pierderi sanguine). Greaţa, voma, diareea, sângerările gastrointestinale pot conduce la deshidratare. Sângele portal aduce mari cantităţi de fier în ficat, ceea ce explică lezarea hepatică tardivă.

Edemul cerebral care poate apare în intoxicaţia cu fier este explicat de lezarea vasculară, hipoxie şi acidoză.

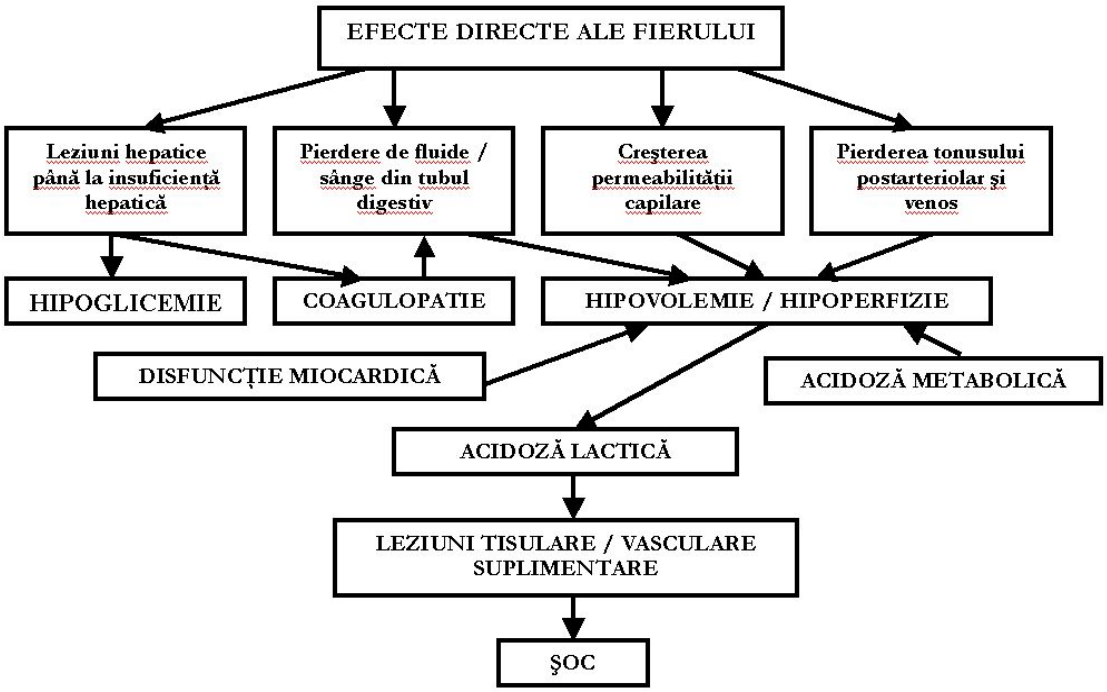


Fig. 1. Mecanisme toxodinamice în intoxicaţia cu fier

Elemente de diagnostic clinic

Clasic, toxicitatea fierului este divizată în 4 stadii, descrise mai jos, însă toxicitatea fierului este variabilă şi dinamică şi trebuie considerată mai degrabă un proces continuu, nu unul cu stadii distincte.

Practic, intoxicaţia cu fier poate fi împărţită în două stadii acute: de toxicitate locală şi de toxicitate sistemică. Toxicitatea locală este datorată efectelor caustice la nivelul mucoasei gastrointestinale. Toxicitatea sistemică apare când este prezent fierul liber.

Se descriu uzual patru perioade sau faze ale evoluţiei clinice în intoxicaţia acută cu fier:

Faza iniţială (debut, la 2 ore după ingestie):

- **tulburări digestive** – vomă intensă; diaree; gastrită hemoragică;
- **tulburări ale SNC** – letargie; comă;
- **tulburări cardiovasculare** – paloare; tahicardie; hipotensiune.

Faza liniştită (până la 12 ore): - semne de aparentă stabilizare, ce pot induce în eroare şi să determine externarea pacientului.

Faza recurentă (12-48 ore de la ingestie):

- **tulburări gastrointestinale** – hematemeză, melenă; perforaţie digestivă;
- **tulburări SNC** – letargie; comă; convulsii;
- **tulburări cardiovasculare** – colaps vasomotor; cianoză; edem pulmonar;
- **sistemic** – insuficienţă hepatorenală cu posibil exitus; tulburări de coagulare; hipoglicemie; acidoză metabolică severă.

Faza tardivă (la 4-6 săptămâni): apariţia de cicatrici gastrice; stenoză pilorică.

Datele anamnestice trebuie să se axeze pe evaluarea emezei – dacă este prezentă şi cât de des. Astfel, intoxicaţia care nu este însoţită de emeză este neobişnuită. 3-4 episoade de emeză la un pacient cu aspect normal pot fi atribuite toxicităţii locale. Pacienţii cu mai mult de 4 episoade de emeză sau cei care par bolnavi prezintă probabil o intoxicaţie sistemică. În funcţie de istoric, toxicitatea prevăzută a încărcăturii de fier calculată este:

- < 20 mg/kg – netoxic;
- 20-60 mg/kg – toxicitate uşoară/moderată;
- > 60 mg/kg – toxicitate severă.

Confirmarea paraclinică

1. Sideremia la 3-5 ore postingestie (> 100 μg% sugestivă pentru intoxicaţie) este corelată în mare cu simptomele clinice. Astfel un nivel seric:

- < 300 μg/dl sugerează absenţa toxicităţii;
- 300-500 μg/dl sugerează posibilitatea apariţiei simptomelor gastrointestinale şi posibilă toxicitate metabolică semnificativă;
- > 500 μg/dl sugerează toxicitatea severă.

2. Glicemia - valori > 150 mg/dl sunt obişnuite în cazul formelor severe; monitorizarea este importantă datorită disfuncţiei hepatice cu hipoglicemie consecutivă.

3. Hemoleucograma - leucocitoza > 15000/mmc este semn de toxicitate severă; poate evidenţia anemia secundară pierderilor.

4. Alte teste:

- determinarea gazelor sanguine (cuantifică existenţa şi severitatea acidozei metabolice);
- testele de coagulare (timp de protrombină);
- probele hepatice;
- electroliţii şi testele funcţionale renale (în caz de azotemie prerenală);
- lipaza şi amilaza documentează afectarea pancreratică ocazională;
- test de sarcină.

5. Explorări imagistice radiologice – depistează preparatele cu fier la nivelul tubului digestiv şi apreciază eficacitatea decontaminării. Absenţa opacităţilor nu scoate din discuţie o intoxicaţie cu potenţial letal.

6. **Test screening rapid** de depistare în conţinutul gastric (cu deferoxamină), în primele 2 ore.

Complicaţii

- necroză hepatică;
- disfuncţie miocardică;
- şoc cardiogen;
- depresia SNC (comă, convulsii);
- anemie; coagulopatie;
- sepsis (infecţii cu Yersinia);
- sindrom de detresă respiratorie a adultului;
- perforaţii gastrointestinale;
- stenoze la diverse nivele ale tubului digestiv.

Diagnostic diferenţial

- cetoacidoza diabetică;
- gastroenterite;
- sepsis;
- intoxicaţii cu: acetaminofen, salicilaţi, teofilină, alcooli, metale grele (As, Hg), ciuperci necomestibile (Amanita sp., Giromitra sp., Cortinarius sp., Coprinus sp., Psilocibe sp.), pesticide organofosforice şi carbamaţi.

Prognostic

Pacienţii simptomatici cu nivel al sideremiei peste 350 μg/dl trebuie spitalizaţi. Pacienţii cu sideremie de peste 1000 μg/dl trebuie spitalizaţi într-un serviciu de terapie intensivă.

Tratament

Principalele măsuri terapeutice sunt reprezentate de:

A. Măsuri imediate:

1. Evaluarea funcţiilor vitale.
2. Prevenirea colapsului (soluţii macromoleculare, substanţe vasoactive – Dopamină, Dobutamină 2□μg/ kgc/min. la 24 ore).
3. Prevenirea convulsiilor: Diazepam 5-10 mg i.v.
4. Consult chirurgical în caz de abdomen acut.
5. Determinarea circumstanţelor de producere a intoxicaţiei.
6. Recoltare de probe biologice pentru determinări toxicologice şi biochimice.

B. Tratament de epurare şi antidot:

1. Emeză (în absenţa hemoragiei, dacă bolnavul este conştient).
2. Lavaj gastric (la obnubilaţi sau comatoşi, cu precauţiile necesare).
3. Deferoxamină 5-10 g p.o. apoi cărbune activat (numai aşa complexul fier - deferoxamină este adsorbit de cărbune).
4. **Antidot**: Deferoxamină (DFO) 40-90 mg/kgc i.m. profund sau i.v. iniţial 5 mg/kgc/oră (pentru a preveni hipotensiunea) apoi se creşte gradat la 15 mg/kgc/oră (maxim 6 g / zi). DFO chelează fierul liber formând ferioxamină, care este solubilă în apă, complexul se excretă prin urină, care se colorează în roz, dar de obicei în brun sau ruginiu. Succesul tratamentului cu chelatant este confirmat de modificarea culorii urinii comparativ cu o probă recolatată înainte de tratament. Dacă nu apare o modificare a culorii urinii în 4-6 ore de administrare a DFO, dacă pacientul este clinic normal, la fel şi examenul de laborator, aceasta înseamnă că nu există cantităţi semnificative de fier seric liber şi nu mai este necesară o altă doză.
5. Clisme evacuatorii cu polietilenglicol 1-2 ml/kg/oră, per os sau pe sondă nazogastrică.
6. Exsanguinotranfuzie pentru creşterea eliminării.

C. Tratament de susţinere:

1. Reechilibrare volemică şi electrolitică;
2. Monitorizarea funcţiilor hepatice şi renale;
3. Corecţia acidozei metabolice.

În cazul pacienţilor cu simptome minime sau absente, se observă pacientul timp de 6 ore, urmărindu-se progresia simptomelor sau apariţia semnelor de toxicitate. Dacă nu apar, se externează.

DE REŢINUT

1. Administrarea de ipeca la un copil cu istoric neclar de ingestie de fier este de evitat.
2. Diagnosticul intoxicaţiei cu fier este clinic şi monitorizarea semnelor vitale şi a stării clincie nu trebuie abandonate în favoarea unor teste auxiliare.
3. Pacienţii simptomatici vor primi DFO, indiferent de nivelul sideremiei.
4. Trebuie recoltate probe martor din urină, înainte de administrarea chelatantului.
5. Pacienţii aflaţi în faza a doua de intoxicaţie nu trebuie externaţi; chiar dacă par că se simt bine, au potenţial de a face colaps cardiovascular.
6. Obţinerea unei sideremii normale sau scăzute la peste 6 ore de la ingestie poate induce în eroare, pentru fierul este redistribuit în ţesuturi şi toxicitatea este încă posibilă.
7. Tratează pacientul, nu analizele!!!!!!!

Bibliografie

1. Bosse G.M. – Conservative management of patients with moderately elevated serum iron levels. J Toxicol Clin Toxicol; 33(2): 135-40, 1995.
2. Cheney K., Gumbiner C., Benson B., Tenenbein M. – Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. J Toxicol Clin Toxicol; 33(1): 61-6, 1995.
3. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
4. McGuigan M.A. – Acute iron poisoning. Pediatr Ann; 25(1): 33-8, 1996.
5. Mills K.C., Curry S.C. – Acute iron poisoning. Emerg Med Clin North Am; 12(2): 397-413, 1994.
6. Palatnick W., Tenenbein M. – Leukocytosis, hyperglycemia, vomiting, and positive X-rays are not indicators of severity of iron overdose in adults. Am J Emerg Med; 14(5): 454-5, 1996.
7. Spanierman C. – Toxicity, Iron, www.emedicine.com-emerg-topic285.htm, 2003.
8. Tenenbein M. – Benefits of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. J Toxicol Clin Toxicol; 34(5): 485-9, 1996.
9. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
10. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
11. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.

Capitolul 18. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU AGENŢI HIPOGLICEMIANŢI

Cătălina Lionte

1. HIPOGLICEMIANTELE ORALE

A. SULFAMIDE HIPOGLICEMIANTE

Utilizarea terapeutică a proprietăţilor hipoglicemiante a sulfonilureicelor este posibilă din 1955, când s-a produs primul antidiabetic oral, carbutamida, de către firma Boehringer. La scurtă vreme după introducerea sulfonilureicelor, primele biguanide au devenit disponibile uzului clinic.

Dintre cele 2 grupe de antidiabetice orale, biguanide şi sulfonilureice, numai acestea din urmă prezintă ca reacţie adversă hipoglicemia, alături de alte efecte secundare nedorite (alergice, toxicitate medulară, toxicitate hepatică, intoleranţă digestivă etc.).

În ultima perioadă, noi grupe de antidiabetice orale au fost introduse în practică, iar sediul lor de acţiune este reprezentat în fig.1.

Incidenţa hipoglicemiilor prin sulfonilureice

Nu se cunoaşte cu precizie incidenţa reacţiilor hipoglicemice la bolnavii aflaţi sub tratament cu sulfonilureice, deoarece episoadele mai puţin severe pot rămâne nesesizate atât de pacient, cât şi de medic. Datorită efectului hipoglicemiant mai puternic al sulfonilureicelor de a doua generaţie, frecvenţa hipoglicemiilor indusă de utilizarea lor extensivă a crescut substanţial în ultimii 20 ani, înainte fiind de aproximativ 1% din pacienţii trataţi.

Majoritatea hipoglicemiilor induse de sulfonilureice apar la diabeticii vârstnici, după 60 ani, deoarece vârsta medie a diabeticilor de tip II care beneficiază de tratament oral este mai mare de 65 ani şi susceptibilitatea la hipoglicemia a vârstnicului creşte pe măsură ce fluxul sanguin cerebral scade, ca urmare a macroangiopatiei arterelor cerebrale.

În literatură sunt descrise numeroase alte exemple de hipoglicemie indusă de sulfonilureice, chiar şi la copii, produse prin ingestie accidentală sau voluntară a unor doze mari şi

la care tabloul clinic poate fi înşelător, mimând suferinţe neurologice (hemipareză, convulsii cu paralizie Todd consecutivă). Trebuie de menţionat că la copii, uneori chiar şi o singură tabletă de preparat sulfonilureic poate produce hipoglicemie.

În Statele Unite, numărul intoxicaţiilor cu sulfamide hipoglicemiante a crescut constant din 1989. Majoritatea sunt intoxicaţii accidentale, apărute la pacienţi cu vârste cuprinse între 6-19 ani, fără o predilecţie de rasă sau sex. Ponderea intoxicaţiilor cu hipoglicemiante la pacienţii spitalizaţi într-un interval de 10 ani în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi este reprezentată în fig.2.

Fig. 1. Locul de actiune al medicatiei antidiabetice

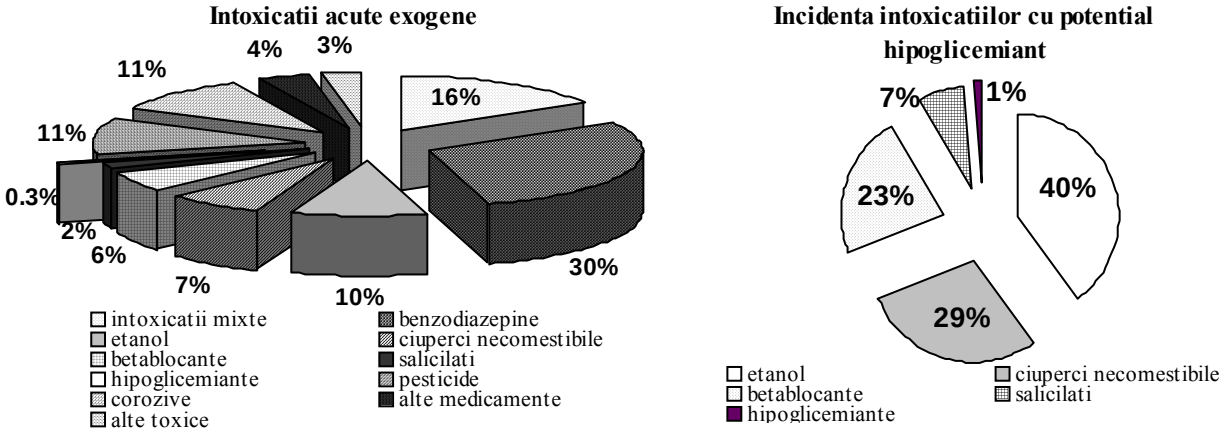


Fig.2. Ponderea intoxicaţiilor acute cu agenţi hipoglicemianţi în cadrul intoxicaţiilor acute exogene (stanga) **şi în cadrul intoxicaţiilor cu potenţial hipoglicemiant** (dreapta).

Date despre toxic

Sulfonilureicele sunt divizate tradiţional în 2 clase (tabel 1).

Tabel 1. Proprietăţi şi farmacocinetica sulfonilureicelor

	DCI (denumirea comercială)	Metabolizare (metaboliţi activi)	Eliminare	Doza terap. (mg/zi)	T ½ (ore)	Durata de acţiune (ore)
Prima generaţie	Tolbutamida (Tolbutamid, Oramide, Orinase)	Hepatică (nu are metaboliţi activi)	Renală	500 - 3000	3-28	6 – 12
	Clorpropamida (Diabenase, Diabetoral)	Nu se metabolizează	Renală (nemodificată)	100 - 500	24-48	până la 72
	Acetohexamida (Dymelor)	Are metabolit activ	-	250 - 1500	1-2	12 – 24
	Tolazamida (Tolamide, Tolinase)	Are metabolit activ	-	100 - 1000	4-7	10 – 14
A doua generaţie	Glipizidul (Glucotrol, Minidiab, Glibenese)	Nu are metaboliţi activi	Renală	5 - 40	1-6	12 – 24
	Glibenclamidul (Gliburide, Maninil, Micronase)	Hepatică (metabolit cu 25% din acţiunea sa)	Renală şi digestivă	2,5 – 20	1,5-3	16 – 24
	Gliclazidul (Diamicron)	Hepatică	Renală	40 - 160	8-12	16 – 24
	Glimepiride (Amaryl)	Hepatică	Renală şi digestivă	1-8	1-9	24

Rapel fiziopatologic

Mecanismul de acţiune al sulfonilureicelor.

Sulfamidele antidiabetice stimulează secreţia de insulină. Pentru ca ele să fie active, este necesară prezenţa unei sinteze endogene β-celulare. Recent s-a demonstrat că efectul sulfonilureicelor este iniţiat de legarea şi blocarea canalului de K^+ ATP-dependent, care a fost pus în evidenţă de Philipson şi Steiner în 1995. Astfel, aceste droguri acţionează precum secretagogele fiziologice (glucoză, leucină) care diminuă de asemenea conductanţa acestui canal. Reducerea conductanţei pentru K^+ duce la depolarizarea membranei şi la influxul de calciu prin canalele Ca^{2+}-dependente. Aceasta va realiza o depolarizare mai prelungită a membranei celulare, urmată de expulzia insulinei din celule. Toate sulfonilureicele par a mobiliza aceeaşi fracţie insulinică stocată în pancreas, însă realizează acest lucru la concentraţii plasmatice diferite. Glibenclamidul şi gliclazidul par a exercita un efect mai pronunţat insulinosecretor decât celelalte sulfonilureice.

Pe lângă efectul de stimulare a secreţiei insulinice, sulfonilureicele cresc utilizarea periferică a glucozei şi inhibă (secundar secreţiei de insulină) producţia hepatică de glucoză (tabel 2).

Există o susceptibilitate individuală pentru apariţia hipoglicemiilor sulfonilureice, ce ar putea fi explicată prin:

⇒ sensibilitatea crescută a celulelor β-secretoare la aceste substanţe, comparativ cu sensibilitatea lor scăzută pentru glucoză;

⇒ metabolizarea şi eliminarea întârziată a sulfonilureicelor prin tulburări hepatice sau renale (la bolnavii aflaţi în faze terminale ale insuficienţei renale, hipoglicemia indusă de sulfonilureice

este cu atât mai prelungită cu cât pacienţii au mai prezentat anterior episoade hipoglicemice şi au o durată mai mare a diabetului).

Tabel 2. Efecte chimice ale sulfonilureicelor

• cresc sensibilitatea celulelor beta la glucoză;
• blochează canalele de potasiu, ce produce la nivelul celulelor insulare beta pancreatice un influx de calciu în celulă, determinând creşterea eliberării de insulină din aceste celule;
• cresc insulinemia plasmatică;
• reduc extracţia hepatică a insulinei;
• reduc producţia bazală hepatică de glucoză;
• scad gluconeogeneza hepatică;
• potenţează efectul insulinei asupra producţiei hepatice de glucoză;
• stimulează lipogeneza şi inhibă lipoliza în celulele adipoase;
• potenţează efectul stimulator al insulinei asupra utilizării glucozei;
• scad glucagonul;
• cresc legarea insulinei şi somatostatinului de receptorii-ţintă.

Mecanismul hipoglicemiilor induse de sulfonilureice.

Factorii de risc pentru hipoglicemie (tabel 3) la pacienţi trataţi cu sulfonilureice cuprind: vârsta înaintată; afectarea concomitentă hepatică sau renală (mai ales în stadiul final); consumul de alcool; asocierea unor tratamente ce potenţează efectul lor hipoglicemiant; scăderea aportului glucidic; supradozarea medicamentoasă accidentală sau voluntară; efortul fizic.

Unele medicamente pot accentua efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor. Mecanismul de scădere glicemică indus de aceste substanţe este legat adesea de interacţiunile realizate asupra absorbţiei, distribuţiei, metabolizării şi eliminării sulfonilureicelor, prelungindu-le timpul de acţiune. În unele cazuri intervine o blocare parţială a răspunsului hormonal contrareglator (tabel 4).

Tabel 4. Mecanismele prin care diverse medicamente cresc efectul sulfonilureicelor

Mecanism	Medicament
1. Scăderea metabolizării sau excreţiei	• fenilbutazonă; • trombostop; • cloramfenicol; • doxiciclină; • sulfamide antibacteriene; • allopurinol;
2. Competiţie pentru legarea de albuminele circulante	• fenilbutazonă; • sulfamide antibacteriene;
3. Inhibiţia gluconeogenezei, creşterea oxidării glucozei, stimularea secreţiei de insulină	• I.M.A.O.; Trometamin; • betablocante.
4. Inhibiţia gluconeogenezei, creşterea efectului β–stimulator	• alcool etilic
5. Corectarea producţiei excesive hepatice de glucoză în condiţii bazale şi captării deficitare a glucozei în ţesuturile periferice	• insulină

Tabel 3. Principalele clase de antidiabetice orale şi riscul de hipoglicemie

Clasa	Produsul	Riscul de hipoglicemie
Sulfamide hipoglicemiante	***Tolbutamid***	Maxim la pacienţi cu afectare hepatică, deoarece metabolizarea lui are loc în ficat şi la vârstnici
	Clorpropamid (Diabenase, Diabetoral)	Are o acţiune β–citotropică, hiperinsulinemia fiind constant prezentă în aceste cazuri. Hipoglicemia indusă de Clorpropamid a fost descrisă şi în caz de aport normal de hidrocarbonate, funcţie renală normală şi la doze terapeutice. **Clorpropamidul cauzează cea mai prelungită hipoglicemie între toate drogurile sulfonilureice.**
	Glibenclamid (Maninil)	Risc crescut pentru hipoglicemie datorită marii sale acţiuni hipoglicemiante. Hipoglicemiile induse de glibenclamid apar la vârstnici, durează de obicei 2-3 zile, rar săptămâni.
	Glimiperid (Amaryl)	Hipoglicemiant oral de a doua generaţie, produce în intoxicaţia acută o hipoglicemie prelungită, cu mari oscilaţii ale nivelului glicemic, ceea ce necesită administrarea unor doze mari de glucoză.
	Gliclazid (Diaprel)	Hipoglicemiant oral de a doua generaţie, poate induce hipoglicemie şi prin acţiune hepatotoxică.
Biguanide	***Fenformin*** (retras)	Hipoglicemie cu totul excepţională, numai în situaţia ingerării unor doze foarte mari, în urma unor tentative de suicid (de exemplu 1500 mg Fenformin, doza terapeutică fiind de 100-150 mg).
	Buformin (Silubin retard)	Hipoglicemie severă şi acidoză lactică la un pacient nediabetic care a ingerat în scop autolitic Buformin 3400 mg, în condiţiile în care doza maximă terapeutică este 400 mg.
	Metformin (Siofor, Meguan)	Este infrecvent asociat cu hipoglicemie la doze terapeutice.
Meglitinide	***Repaglinid*** (Prandin)	Hipoglicemia are o incidenţă mai redusă ca la sulfonilureice. De asemenea, hipoglicemiile nocturne sunt mai rare şi hipoglicemiile la vârstnic (peste 65 ani) nu sunt mai frecvente ca la tineri.
	Nateglinid	Potenţa relativă a inhibării canalului K(ATP) al receptorului sulfonilureic este repaglinid > glibenclamid > nateglinid şi timpul de reversibilitate a inhibiţiei canalului de către nateglinid este mai rapid decât la glibenclamid sau repaglinid, deci riscul de hipoglicemie este mai redus.
Tiazolidindione (TZD)	***Rosiglitazonă*** (Avandia)	TZD pot induce o amplificare a răspunsului contrareglator la hipoglicemie, caracterizată de modificarea pragului glicemic de răspuns şi creşterea secreţiei de glucagon şi epinefrină, cu activarea consecutivă a producerii de glucoză, la subiecţii non-diabetici. Risc mic de hipoglicemie.
	Pioglitazonă (Actos)	
	Troglitazonă (retras)	Are toxicitate hepatică, prin mecanism idiosincrazic. Debutul afecţiunii hepatice toxice este insidios şi variabil. Formele clinice sunt grave, reprezentate de insuficienţă hepatică fulminantă, complicată frecvent cu hipoglicemie.

Elemente de diagnostic clinic

Intoxicaţia acută voluntară cu antidiabetice orale este uneori dificil de recunoscut. Date anamnestice sugestive pentru administrare intenţionată de supradoze de sulfonilureice includ:

- Antecedentele personale sau familiale de diabet zaharat tratat cu sulfonilureice;
- Pacientul are o profesiune medicală sau o rudă cu această profesie;
- Istoric de suferinţă psihiatrică;
- Debut brusc al simptomelor severe, fără prezenţa în prealabil a unor semne mai uşoare;
- Răspuns hipoglicemic sau hiperinsulinemic absent la testele de provocare.

Clorpropamidul şi gliburidul sunt agenţii cel mai frecvent întâlniţi în intoxicaţiile acute. În toate aceste cazuri, diagnosticul trebuie făcut cu promptitudine şi tratamentul instituit rapid, pentru a evita moartea sau sechelele neurologice secundare neuroglicopeniei.

O singură tabletă de sulfoniluree poate produce hipoglicemie la copii. Glipizidul produce hipoglicemie la 5 minute de la ingestie, la un adult. Un copil poate deveni hipoglicemic după ingestia unui singur comprimat de Glipizid de 5 mg. De regulă, pacienţii devin simptomatici la 2 ore de la ingestie (tabel 5).

Tabel 5. Semnele şi simptomele sugestive pentru intoxicaţie

La adulţi	La copii
• Somnolenţă până la comă;	• Letargie;
• Spasme musculare;	• Confuzie;
• Convulsii;	• Iritabilitate;
• Reflexe osteotendinoase deprimate;	• Areactivitate;
• Semn Babinski prezent;	• Ameţeli;
• Hiperpnee;	• Cefalee;
• Edem pulmonar;	• Vedere neclară;
• Tahicardie;	• Comportament psihotic; Delir;
• Insuficienţă circulatorie.	• Vărsături; Dificultăţi de alimentare.

La persoanele non-diabetice, semnele şi simptomele de hipoglicemie pot să nu apară decât atunci când glicemia scade sub 40 mg/dl. Intoxicaţia poate dura 3 zile sau mai mult, chiar după supradozarea agenţilor cu acţiune scurtă.

Alte efecte toxice, semnalate pentru toate sulfonilureicele, sunt de amintit: hipotermia, reacţiile de tip disulfiram (greaţă, bufeuri de căldură, cefalee, vărsături) şi hiponatremia (mai ales în cazul asocierii Clorpropamidului cu alcool).

Confirmarea paraclinică

1. Biologic:
   - Hipoglicemie;
   - Hipokaliemie;
   - Acidoză metabolică.
   - Determinarea sulfonilureicelor sau metaboliţilor în urină;
   - Alte teste toxicologice (concentraţiile serice de aspirină sau acetaminofen, alcoolemia).
2. Explorări imagistice: CT cerebral cu sau fără contrast intravenos (edem cerebral) la pacienţii cu stare de conştienţă alterată, deficite neurologice focale sau crize convulsive nou apărute.

3. Electrocardiograma - la bolnavii cu modificări electrolitice sau la cei la care se suspectează şi ingestie concomitentă de antidepresoare triciclice.

Complicaţii.

Diabetul insipid neurogen, convulsiile recurente, retardul mental la copii şi stările vegetative persistente sunt posibile tardiv. Icterul colestatic a fost descris, ca o complicaţie tardivă, în intoxicaţia acută cu Clorpropamid.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă afecţiunile cuprinse în tabelul 6.

Tabel 6. Diagnosticul diferenţial în intoxicaţia cu sulfonilureice

Insuficienţă adrenală;	Intoxicaţia cu etanol;
Deficitul de carnitină;	Intoxicaţia cu salicilaţi;
Deficitul de fructoză-1-fosfat aldolază (intoleranţa la fructoză);	Ingestia fructului Ackee (intoxicaţia hipoglicinică);
Deficitul de galactoză-1-fosfat uridil transferază (galactozemia);	Intoxicaţia acută cu beta-blocante;
Boala stocajului de glicogen tip I;	Intoxicaţia cu chinină;
Deficitul hormonului de creştere;	Ingestia de alloxan.
Hiperinsulinemia;	

Evoluţie, prognostic

Prognosticul în intoxicaţia cu sulfamide hipoglicemiante depinde de diagnosticul precoce, de cantitatea ingerată şi de timpul de înjumătăţire al drogului. Majoritatea pacienţilor se vindecă fără sechele sau complicaţii.

Tratament

După ingestia sulfonilureicelor de primă generaţie, pacienţii se vor supraveghea în spital cel puţin 24 ore, chiar dacă simptomele iniţiale sunt reduse. În cazul ingestiei unor preparate de a doua generaţie, supravegherea pacienţilor se va face până când aceştia devin asimptomatici şi euglicemici, dacă se menţin 8-12 ore.

Tratamentul intoxicaţiei este în principal suportiv (menţinerea libertăţii căilor aeriene, respiraţiei, circulaţiei) şi de corectare rapidă a hipoglicemiei prin administrare de glucoză intravenos.

1. Pentru prevenirea absorbţiei toxicului şi creşterea eliminării: **spălătura gastrică** conform indicaţiilor; **cărbune activat**; **alcalinizarea urinii** (numai pentru clorpropamid) până la un pH urinar de 7-8 care poate reduce T1/2 de la 49 la aproximativ 13 ore. Se recomandă administrare de cărbune activat cât de repede posibil după ingestia drogurilor, dozele repetate fiind utile în intoxicaţia cu Glipizid, care are circuit enterohepatic. Dintre metodele de epurare a toxicului, nu s-a dovedit utilă hemodializa, deoarece sulfonilureicele circulă legate de proteinele plasmatice.
2. Se iniţiază şi se menţine perfuzie cu **glucoză hipertonă** (10%, 20%, chiar 50%) în vederea păstrării glicemiei la valori de peste 100 mg/dl. Perfuzia se menţine 3-4 ore sau mai mult, în funcţie de drogul implicat şi durata acţiunii sale.
3. Asocierea hemisuccinatului de hidrocortizon 100 mg la 100 ml soluţie glucozată sau a glucagonului, 1 mg la 2 ore, poate fi utilă în prima parte a tratamentului.

Hipoglicemiile induse de sulfonilureice pot fi refractare la tratamentul cu glucoză intravenos, mai ales la pacienţii non-diabetici la care mecanismele de eliberare a insulinei sunt intacte. Perfuzia cu glucoză stimulează eliberarea de insulină, ce poate agrava suplimentar hipoglicemia.

4. **Octreotid**, analog de somatostatină cu acţiune prelungită, este sigur şi eficace în prevenirea hipoglicemiei după intoxicaţia acută cu sulfonilureice la adulţi şi copii. Octreotidul blochează secreţia pancreatică de insulină ce se produce ca răspuns la administrarea de glucoză folosită în tratamentul hipoglicemiei din intoxicaţia cu sulfonilureice. Octreotid în asociere cu dextroză ar trebui să fie folosit ca terapie de primă linie în tratamentul hipoglicemiilor induse de sulfonilureice. Octreotidul (Sandostatin), este un inhibitor mai puternic al hormonului de creştere, glucagonului şi insulinei, decât somatostatinul. La adulţi, dozele folosite sunt de 50 μg administrate subcutan la 8-12 ore. Dozele pediatrice – 1mcg/kg subcutan la 12 ore. În cazurile refractare, perfuzie continuă i.v. cu doze începând de la 15 ng/kg/minut, care se titrează în funcţie de răspuns.
5. O altă posibilitate de tratament al hipoglicemiei este **Diazoxidul**, un agent antihipertensiv din clasa benzotiadiazinelor non-diuretice. Diazoxidul inhibă eliberarea insulinei stimulată de glucagon, cauzând un fals răspuns insulinic negativ la glucagon. Creşterea glicemiei este explicată de inhibarea eliberării insulinei pancreatice şi posibil de un efect extrapancreatic. Efectul hiperglicemic începe la o oră şi durează 8 ore, dacă funcţia renală este normală. Se începe cu 300 mg administrat lent i.v. timp de 30 minute, repetat la fiecare 4 ore sau 1,25 mg/kgc, doză ce a avut succes în ridicarea valorilor glicemice, fără a produce hipotensiune arterială. Se consideră că Diazoxidul poate fi folosit pentru combaterea toxicităţii clorpropamidice, concentraţiile plasmatice optime de Diazoxid pentru controlul terapeutic al hipoglicemiei indusă de Clorpropamid fiind de 50-100 micrograme/ml.
6. **Glucagonul** este de asemenea util şi se administrează intravenos, intramuscular sau subcutanat. Glucagonul exercită efecte opuse insulinei asupra glicemiei. Glucagonul creşte glicemia prin inhibarea sintezei de glicogen şi prin stimularea formării glucozei din alte surse decât hidraţii de carbon, cumsunt proteinele şi grăsimile (gluconeogeneză). Creşte hidroliza glicogenului în glucoză (glicogenoliză) la nivel hepatic, pe lângă accelerarea glicogenolizei hepatice şi a lipolizei în ţesutul adipos. Mai are efect de stimulare a contractilităţii cordului şi de relaxare a tractului gastrointestinal. Timpul de înjumătăţire al glucagonului plasmatic este de aproximativ 3-6 minute, similar cu al insulinei.

B. BIGUANIDE

Au fost descrise în mod cu totul excepţional în literatură cazuri de hipoglicemie la biguanide, numai în situaţia ingerării unor doze foarte mari, în urma unor tentative de suicid.

Date despre toxic

Preparatul Fenformin a fost retras de pe piaţă în 1977 datorită apariţiei frecvente a acidozei lactice. Metforminul, apărut pe piaţa americană în 1995 (Glucophage), fiind utilizat pe scară largă în Europa (25% din totalul prescripţiilor de hipoglicemiante orale). Buforminul (Silubin) este încă utilizat ocazional în Europa.

Rapel fiziopatologic

Antidiabeticele orale de tip biguanide au o acţiune de scădere a glicemiei ce debutează la 3 ore de la ingestie şi durează 10 - 12 ore, în funcţie de preparat. Biguanidele nu determină hipoglicemie în doze terapeutice nici la omul normal nici la diabetici, spre deosebire de sulfamidele antidiabetice.

Mecanism de acţiune:

- favorizează acţiunea insulinei endo- şi exogene;
- favorizează legarea insulinei de receptorii membranari;
- cresc captarea glucozei în celulă, utilizarea acesteia şi scăderea glicemiei;
- inhibă gluconeogeneza hepatică;
- inhibă eliberarea glucozei de către ficat;
- întârzie resorbţia glucozei la nivelul intestinului subţire.

În intoxicaţia acută, biguanidele produc acidoză lactică, care este o complicaţie redutabilă.

În ce priveşte Metforminul, acesta este infrecvent asociat cu hipoglicemie la doze terapeutice. Metforminul este un drog utilizat pe scară largă în tratamentul diabetului de tip 2, fără a avea mecanismul celular de acţiune bine definit. Efectul său de scădere a glicemiei rezultă din scăderea producţiei hepatice de glucoză şi din creşterea utilizării glucozei (fig. 3).

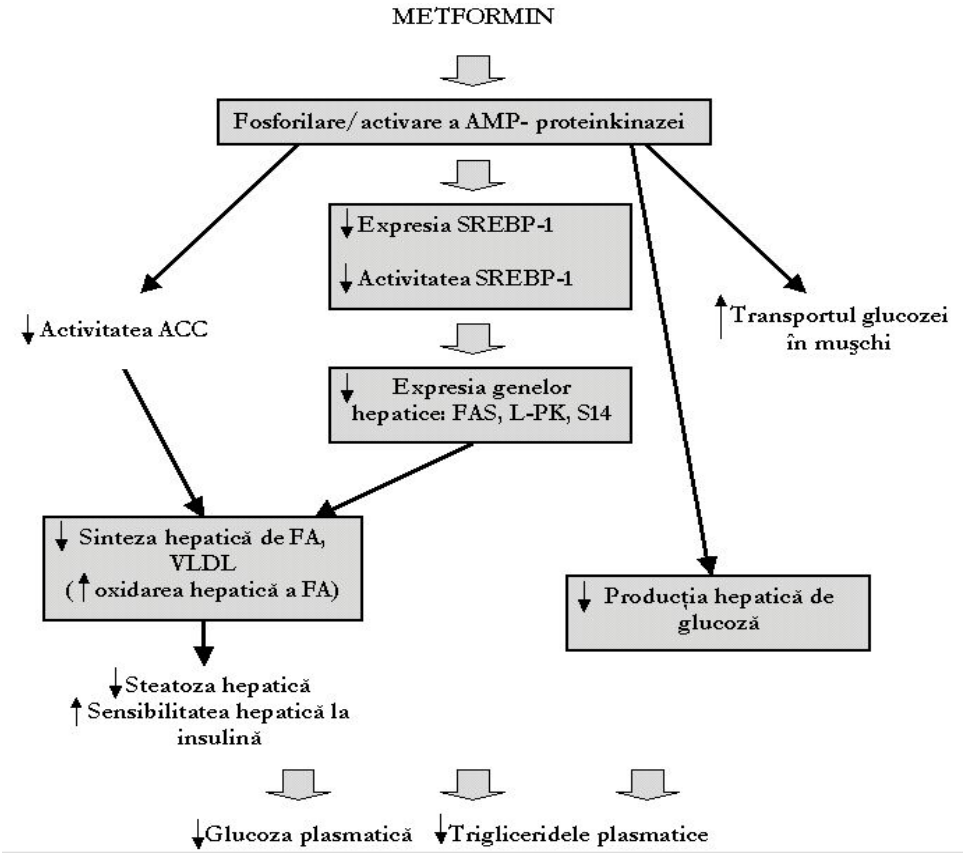


Fig.3. Mecanismul prin care Metforminul mediază efectele asupra metabolismului glucidic şi lipidic. FA – acizi graşi.

Intoxicaţia acută

Acidoza lactică apare în special la pacienţi cu insuficienţă renală, la cei care au în antecedente insuficienţă cardiopulmonară, boli hepatice, etilism cronic, infecţii (la aceste categorii de pacienţi nici nu trebuie prescris în tratament).

Efectele gastrointestinale: anorexie, greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree (la 20% din pacienţi apar ca efecte secundare în cursul tratamentului).

Hipoglicemia apare rar, la doze foarte mari administrate în scop suicidar.

Tratament

1. Cărbune activat în cazul ingestiei recente.
2. Tratamentul acidozei cu bicarbinat de sodiu.
3. Hemodializă, pentru corectarea acidozei, tulburărilor hidrice datorate bicarbonatului în exces şi a îndepărtării medicamnetului rămas (în special Metformin).
4. Glucoza şi insulina pot fi necesare în tratamentul cetozei induse de fenformin.

C. MEGLITINIDE

Această clasă de medicamente a fost introdusă în terapia diabetului de tip II din 1997, din care fac parte repaglinidul şi meglitinidul şi recent introdusul derivat de fenilalanină, nateglinidul, sunt stimulatori ai secreţiei de insulină cu acţiune scurtă.

Repaglinidul (Prandin), membru al familiei acidului carbamoilmetil-benzoic, acţionează ca un sulfonilureic (insulino-secretagog) cu acţiune extrem de scurtă. Efectul pancreatic al repaglinidului este foarte asemănător cu cel al sulfonilureicelor. Repaglinidul blochează canalele de potasiu în celulele pancreatice beta-insulare, ceea ce determină un influx de calciu în celulă şi creşterea secreţiei de insulină. Se pare că există 2 canale de potasiu distincte în celulele insulare beta, unul fiind afectat predominant de repaglinid şi celălalt de către sulfonilureice (SUR1/KIR6.2). Canalul de potasiu afectat de repaglinid pare să fie dependent de glucoză, ceea ce paote explica parţial de ce repaglinidul este asociat cu o incidenţă mai scăzută a hipoglicemiilor.

Datorită duratei scurte de acţiune (T ½ de 1 oră), pacientul nu va avea continuu niveluri mari de insulină şi nici efectele adverse consecutive (hipoglicemie). Alte efecte adverse ocazionale includ cefalee, simptome de infecţie respiratorie superioară, artralgii, dureri lombare şi toracice, câştigul în greutate şi foarte rar, alergii.

Hipoglicemia auto-indusă prin ingestie de repaglinid, în scop suicidar, pune probleme de diagnostic etiologic, deoarece teste de identificare pentru repaglinid nu există încă, iar unele explorări, cum ar fi proinsulina crescută sau testul de stimulare prin administare localizată de calciu intra-arterial, pot induce eronat spre un diagnostic de insulinom. Iată de ce raţionamentul clinic în faţa unor date de laborator adesea contradictorii rămâne extrem de important pentru un diagnostic corect şi o rezolvare terapeutică adecvată.

Nateglinidul interacţionează cu canalul de potasiu ATP-dependent al receptorului sulfonilureic K(ATP). Kinetica efectului inhibitor asupra K(ATP) arată că debutul inhibării prin nagletinid este comparabil cu glibenclamidul dar mai rapid decât la repaglinid.

D. TIAZOLIDINDIONE (TZD)

Această clasă de medicamente s-a dezvoltat în 1997. Interesant este faptul că efectele TZD periferice/hepatice (75%/25%) sunt complementare celor ale metforminului (25% periferic şi 75% hepatic). Mecanismul de acţiune este stimularea genelor sensibile la insulină şi creşterea transportorilor de glucoză GLUT-1 şi GLUT-4.

Tiazolidindionele sunt activatori receptorilor gamma activatori ai proliferării peroxizomilor (PPAR) şi acţionează la niveluri multiple pentru a scădea nivelul glicemiei prin creşterea sensibilităţii la insulină în muşchi şi ţesutul adipos şi au un efect asupra scăderii producţiei hepatice de glucoză.

Tiazolidindionele, reprezentate de ***rosiglitazonă*** şi ***pioglitazonă***, reduc insulinorezistenţa, iar acţiunea lor este dependentă de prezenţa insulinei endo- sau exogene şi de insulinorezistenţă. Au ca efecte adverse în cursul administrării edemele, câştigul în greutate, anemie diluţională şi creşterea enzimelor hepatice (care trebuie monitorizate la fiecare 2 luni pe durata tratamentului). Până în prezent au fost descrise doar 2 cazuri de toxicitate hepatică la rosiglitazonă.

Tiazolidindionele pot afecta răspunsul hormonilor de contrareglare în cazul hipoglicemiei, prin efectul modulator al insulinei asupra contrareglării. Studii recente sugerează că TZD pot influenţa etapele-cheie ale detectării glucozei şi secreţiei hormonilor de contrareglare.

2. INSULINA

Hipoglicemia rămâne o complicaţie severă a tratamentului cu insulină. La pacienţii aflaţi sub tratament insulinic, în puţine cazuri hipoglicemia este indusă de excesul absolut de insulină, în restul cazurilor hipoglicemia este consecinţa excesului relativ de insulină (tabel 7).

Tabel 7. Cauzele hipoglicemiilor insulinice

Cauza	Circumstaţe de producere
1. Exces absolut de insulină	- repetarea unei injecţii insulinice la un copil diabetic de către un membru al familiei, necunoscând că doza a fost deja administrată de alt membru al familiei; - repetarea dozei de insulină de către un vârstnic care a uitat că şi-a făcut deja injecţia, fenomen înregistrat ca urmare a afectării memoriei recente; administrarea de către un pacient a dozelor prea mari datorită tulburărilor vizuale (frecvente la vârstnici sau la cei cu cataractă diabetică); - utilizarea unei insuline cu concentraţie mai mare decât insulina obişnuită; folosirea fără o avizare prealabilă a unei seringi de 2 ml, în loc de cea uzuală de 1 ml; - injectarea de către personalul medical a unei doze de insulină la un pacient aflat în comă hipoglicemică, confundată cu o comă hiperglicemică; - folosirea unor preparate insulinice cu un grad mare de puritate, care sunt active la doze mai mici decât insulinele convenţionale; - recomandarea de către medic a unor doze mai mari de insulină vizând un control metabolic mai bun; - administrarea de către persoane nediabetice a insulinei procurată de la rude cu diabet insulinodependent în scop suicidar.
2. Exces relativ de insulină	- neasigurarea aportului glucidic recomandat (tabel 8) la orele prevăzute corespunzător cu activitatea insulinică maximă; - efectuarea unui efort fizic crescut, asociat sau nu cu scăderea aportului glucidic (hipoglicemii de efort); - scăderea necesarului insulinic în circumstanţe fiziologice (de exemplu în timpul ciclului menstrual); - consumul de alcool; - folosirea unor medicamente care potenţează acţiunea hipoglicemiantă (propranolol; fenfluramin; guanetidina; octreotidul; pentamidina; sulfinpirazolul; oxitetraciclină şi alte tetracicline; acid etilen-diaminotetraacetic; mangan; calciu, carbonat de litiu; clorochin, clofibrat; inhibitori ACE; inhibitori MAO; mebendazol; sulfonamide; fenilbutazonă); - folosirea unor medicamente care scad necesarul de insulină la pacienţii cu diabet tip II insulino-necesitant (ex. hidroxicloroquinul folosit pentru tratamentul poliartritei asociate); - hipotiroidismul primar, fiind necesare doze mai scăzute de insulină pentru controlul diabetului; - alte cauze: remisia tranzitorie a diabetului, instalarea insuficienţei renale cronice (creşte timpul de înjumătăţire al insulinei şi neoglucogeneza devine deficitară), prezenţa anticorpilor anti-insulină, dezvoltarea unei hiperplazii β-celulare sau a unui insulinom la un diabetic.

Tabel 8. Cauzele scăderii aportului de glucide

• întârzierea sau omiterea accidentală a unei mese;
• oprirea alimentării în vederea unei intervenţii chirurgicale;
• mese sărace în glucide sau glucide cu absorbţie întârziată;
• intoleranţă digestivă (vărsături);
• gastropareza diabetică (absorbţie întârziată);
• neuropatie intestinală (diaree, cu pierderi crescute);
• blocarea terapeutică a absorbţiei intestinale a glucozei (tratament cu acarboză);

Incidenţă

În practică, frecvenţa hipoglicemiilor insulinice este mare deoarece aproximativ un sfert din bolnavii diabetici sunt insulinotrataţi, iar hipoglicemia este cea mai frecventă complicaţie a insulinoterapiei. Majoritatea autorilor sunt de părere că până la un sfert din diabeticii

insulinodependenţi prezintă anual cel puţin o hipoglicemie severă. Cifrele se referă la hipoglicemiile severe (come hipoglicemice), care necesită tratament parenteral şi spitalizare şi nu include hipoglicemiile de la domiciliu rezolvate de pacient sau de anturaj şi nici pe cele biochimice, rămase asimptomatice şi autocorectate. Hipoglicemiile sunt mai frecvente la bărbaţi şi la o vechime a diabetului mai mare. Femeile nu au o prevalenţă crescută a hipoglicemiilor în ciuda răspunsurilor contrareglatoare reduse.

Riscul apariţiei hipoglicemiilor severe este dat de: episoadele preexistente de hipoglicemie severă; peptid C negativ; nivel scăzut de educaţie al pacienţilor diabetici privind boala; sindromul de ignorare a hipoglicemiei (hypoglycemia unawarness).

Un studiu clinic retrospectiv asupra hipoglicemiei în intoxicaţii acute exogene, efectuat pe o perioadă de 10 ani şi un număr de 15497 pacienţi cu intoxicaţii acute exogene internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi, a evidenţiat că 28 pacienţi au prezentat hipoglicemii de cauză insulinică. Hipoglicemiile insulinice accidentale au fost înregistrate la persoane diabetice, în majoritatea cazurilor fiind hipoglicemii prin supradozaj accidental al dozei terapeutice, abateri de la regimul igieno-dietetic sau consum de alcool, ce a precipitat apariţia hipoglicemiei, pacienţii negând orice intenţie de suicid (17 pacienţi). Celelalte 11 cazuri au fost reprezentate de intoxicaţii voluntare cu preparate de insulină la pacienţi non-diabetici.

Caracteristicile preparatelor insulinice

Preparatele insulinice folosite în practică sunt foarte numeroase (tabel 9).

Tabel 9. Proprietăţile preparatelor insulinice

Tipul de Insulină	Aspectul	Acţiune (ore)		
		Debut	Vârf	Durată
Rapidă				
• ordinară (cristalină);	Clar;	0,3-0,7	2-4	5-8
• semilentă;	Tulbure;	0,5-1	2-8	12-16
Intermediară				
• NPH (izophan);	Tulbure;	1-2	6-12	18-24
• Lentă;	Tulbure;	1-2	6-12	18-24
Lentă				
• ultralentă;	Tulbure;	4-6	16-18	20-36
• protamin zinc.	Tulbure.	4-6	14-20	24-36
Mixturi				
30% ordinară/70% NPH	Clar			
50% ordinară/50% NPH	Clar			

Insulina este cel mai puternic agent hipoglicemiant. Viteza ei de acţiune depinde de numeroşi factori între care tipul de insulină folosit şi calea de administrare. Calea cu acţiunea cea mai rapidă este cea i.v. (maximum de efect 1-$1_{1/2}$ ore), urmată de calea i.m.(maximum de acţiune la 2-3 ore) şi s.c.(maximum de acţiune la 4-5 ore). Efectul hipoglicemiant al insulinei administrate depinde de timpul de înjumătăţire, dar nu este identic cu acesta.

Utilizarea insulinelor umane poate induce hipoglicemii profunde fără o reacţie de alertă din partea pacientului. Insulina glargine este o insulină umană biosintetică cu acţiune lungă. Ea precipită în mediul neutru din ţesutul celular subcutant şi este absorbită gradat în circulaţia sanguină. Adaosurile scăzute de zinc din formulă îi prelungesc şi mai mult absorbţia. Studiile au demostrat că debutul acţiunii sale este mai tardiv, durata de acţiune mai lungă şi profilul timp-acţiune mai satisfăcător decât al insulinei NPH, atât la diabetici, cât şi la voluntari sănătoşi. Este bine tolerată şi are avantajul de a avea o incidenţă scăzută a hipoglicemiilor nocturne, comparativ cu insulina NPH.

Rapel fiziopatologic

Distribuţia şi degradarea insulinei

Insulina circulă în sânge ca monomer liber şi volumul său de distribuţie aproximează volumul fluidului extracelular. Degradarea insulinei se produce în principal în ficat, rinichi şi muşchi. Aproape 50% din insulina care ajunge la ficat prin vena portă este distrusă şi nu ajunge în circulaţia generală. Insulina este filtrată de glomerulii renali şi este reabsorbită la nivel tubular, unde este şi degradată.

Afectarea severă a funcţiei renale pare a afecta rata de dispariţie a insulinei circulante de manieră mai importantă decât în cazul afecţiunilor hepatice. Degradarea hepatică a insulinei operează aproape la capacitatea sa maximă şi nu poate compensa diminuarea degradării renale a hormonului. Administrarea orală a glucozei pare să reducă extracţia hepatică a insulinei.

Ţesuturile periferice precum ţesutul adipos inactivează şi ele insulina, dar de o manieră mai puţin semnificativă cantitativ.

Mecanismele moleculare de acţiune ale insulinei.

La nivel celular, insulina provoacă un spectru remarcabil de răspunsuri biologice. Cele mai importante ţesuturi ţintă pentru reglarea homeostaziei glicemice de către insulină sunt ficatul, muşchiul şi ţesutul adipos (tabel 10), dar insulina îşi exercită efectele reglatoare şi asupra altor tipuri de celule.

Tabel 10. Acţiunile hipoglicemice ale insulinei

FICAT	MUŞCHI	ŢESUT ADIPOS
Inhibă producţia hepatică de glucoză (descreşte gluconeogeneza şi glicogenoliza);	Stimulează fixarea glucozei;	Stimulează fixarea glucozei (la un nivel mai redus decât în muşchi);
Stimulează fixarea hepatică a glucozei.	Inhibă fluxul precursorilor gluconeogenetici spre ficat (alanină, lactat şi piruvat).	Inhibă fluxul precursorului gluconeogenetic spre ficat (glicerol) şi reduce substratul energetic pentru gluconeogeneza hepatică (acizi graşi neesterificaţi).

Trebuie reţinut că insulina este principalul hormon responsabil de controlul influxului, utilizării şi stocării nutrienţilor celulari. Acţiunile anabolice ale insulinei includ stimularea utilizării şi depozitării intracelulare a glucozei, aminoacizilor şi acizilor graşi şi inhibarea proceselor catabolice precum degradarea glicogenului, grăsimilor şi proteinelor. Insulina îşi iniţiază acţiunea prin legarea de un receptor la suprafaţa celulei. Asemenea receptori sunt prezenţi virtual în toate celulele mamiferelor, nu numai în ţesuturile-ţintă clasice pentru acţiunea insulinei (ficat, muşchi şi ţesut adipos), dar şi în celulele sanguine circulante, celulele cerebrale şi gonadale. Numărul receptorilor variază de la câţiva, la 40 pe celulă în cazul eritrocitelor şi până la 300.000 de celulă în cazul adipocitelor şi hepatocitelor.

Factorii ce afectează absorbţia insulinei

Factorii care determină rata absorbţiei insulinei după administrare subcutană includ:

- ⇒ sediul injecţiei (absorbţie mai rapidă din peretele abdominal, urmat de braţ, fese şi coapse);
- ⇒ tipul insulinei;
- ⇒ fluxul sanguin subcutanat (creşterea indusă de masaj, băi fierbinţi şi exerciţiu fizic creşte rata absorbţiei insulinei; diminuă considerabil în picioare şi mai puţin în peretele abdominal);
- ⇒ activitatea musculară regională la sediul injecţiei;

⇒ volumul şi concentraţia insulinei injectate (când insulina ordinară este amestecată cu insulină lentă sau ultralentă, o parte din insulina ordinară se modifică, cauzând o pierdere parţială a componentei cu acţiune rapidă);

⇒ adâncimea injecţiei (insulina va avea un debut mai rapid al acţiunii, dacă este administrată intramuscular, faţă de administrarea subcutană);

⇒ la un procent mic de pacienţi, s-a observat degradarea subcutană a insulinei, fapt ce a necesitat injectarea unor doze mai mari de insulină pentru un control metabolic adecvat.

Elemente de diagnostic clinic

Modul de manifestare a hipoglicemiilor este variabil şi depinde de profunzimea lor în mare măsură. Dacă se ia în considerare apariţia semnelor de neuroglicopenie, intensitatea lor depinde de: valoarea glicemiei; viteza de scădere a glicemiei; durata hipoglicemiei; vechimea diabetului; dependenţa metabolismului cerebral de glucoză; starea funcţională a sistemului compensator hiperglicemiant: endocrin (catecolamine, glucagon, cortizol, STH); hepatic.

Formal, manifestările clinice ale hipoglicemiilor pot fi împărţite în 2 mari subgrupe: semne de reacţie simpato-adrenergică şi semne de neuroglicopenie (tabel 11). La diabetici, manifestările clinice ale hipoglicemiei (tabel 12) pot cuprinde un număr mai mare sau mai mic din simptomele menţionate, într-o asociere variabilă. Pacienţii care necesită spitalizare pentru hipoglicemie au o incidenţă crescută a manifestărilor neurologice, o rată ridicată a bolilor psihice sau a altor afecţiuni medicale şi au un prognostic rezervat pe termen lung.

Tabel 11. Semnele şi simptomele hipoglicemiei insulinice

La adulţi		**La copii**
Adrenergice[1]	**Neuroglicopenice[2]**	
• slăbiciune • transpiraţii • tahicardie • palpitaţii • tremurături • nervozitate • iritabilitate • furnicături în gură şi degete • foame • greţuri şi vărsături[3]	• cefalee • hipertensiune • diplopie • apatie • confuzie • comportament anormal • amnezie • convulsii • pareze şi "atacuri" cerebrale • comă	• tremor • cianoză • convulsii • apnee, tahipnee, tulburări respiratorii • ţipăt slab • lipsă de vioiciune • refuzul hranei • rotirea ochilor • hipotonie • hipotermie • stop cardiorespirator inexplicabil

[1] Produse prin creşterea activităţii sistemului nervos simpatic; pot fi declanşate printr-o scădere rapidă a concentraţiei glucozei;
[2] Produse prin scăderea metabolismului energetic în celulele nervoase; necesită o scădere absolută a glucozei.
[3] Neobişnuite.

Aproximativ un sfert din diabeticii cu valori glicemice sub 50 mg/dl, pot rămâne asimptomatici, fapt atribuit neuropatiei vegetative concomitente, care interferă cu răspunsul alertator simpatoadrenergic. Absenţa semnelor de neuroglicopenie se poate explica printr-un mecanism de adaptare a metabolismului energetic cerebral la concentraţia mică de glucoză, prin folosirea altor substraturi energetice decât glucoza.

În raport cu intensitatea manifestărilor clinice de hipoglicemie, se obişnuieşte ca aceasta să fie

clasificată în:

a. ***hipoglicemie uşoară***: simptome clinice caracteristice, de intensitate mică, autocorectate fără aport glucidic sau printr-un aport glucidic obişnuit;

b. ***hipoglicemie moderată***: simptome clinice de intensitate mai mare, dar posibil a fi corect interpretate şi corectate de pacient, printr-un aport corespunzător de glucide sau administrare de glucagon;

c. ***hipoglicemie severă*****:** pacientul prezintă pierderea parţială sau totală a stării de conştienţă, iar intervenţia terapeutică trebuie făcută de anturaj, majoritatea acestor pacienţi necesitând spitalizare şi administrarea perfuziilor de glucoză.

Tabel 12. Manifestările şi consecinţele acute şi cronice ale hipoglicemiilor

1. Manifestări cardio-vasculare	• Puseu hipertensiv; • Tahicardie sinusală; Tulburări de ritm cardiac; • Accident coronarian acut (infarct de miocard); • Accident vascular cerebral (hemoragie cerebrală); • Hemoragii retiniene sau retinopatie proliferativă; • Accident vascular renal; • Accident vascular periferic; Vasodilataţie periferică; • Scăderea presiunii intravasculare.
2. Consecinţe neuropsihice	• Hemipareză tranzitorie; Coreoatetoză; • Amnezie globală tranzitorie; • Scăderea performanţelor neurofiziologice şi neuropsihice; • Encefalopatie posthipoglicemică; • Modificări electroencefalografice.
3. Manifestări digestive	• Hipersecreţie gastrică acidă; • Intoleranţă digestivă.
4. Manifestări cutanate	• Hiperhidroză prin activare simpatică; • Paloare (vasoconstricţie); • Urticarie.
5. Consecinţe endocrine şi metabolice	• Hipopotasemie; • Alcaloză respiratorie; • Hiperlactatemie; • Scăderea temperaturii centrale; hipotermie. • Efect Somogyi; • Rezistenţă periferică la insulină prin „down regulation”; • Stimularea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal; • Activare plachetară; • Modificări enzimatice hepatice; • Modificări aminoacidice cerebrale; Stimularea endorfinelor; • Modificări structurale ale cristalinului;

Williams, citat de Mincu, descrie şase stadii ale hipoglicemiei:

1. **Reacţia adrenergică**, mai pronunţată la scăderea rapidă a glicemiei: senzaţie de slăbiciune, transpiraţie, tahicardie, anxietate, tremor, foame.
2. **Alterarea funcţională a cortexului cerebral**: cefalee, tulburări de vedere, confuzie mintală, somnolenţă, hipotonie, tremor ataxie.
3. **Afectarea funcţională subcortico-diencefalică**: pierderea conştienţei, mişcări primitive (sugere, apucare, grimasă), tresăriri musculare, agitaţie, spasme clonice, hiperreactivitate, midriază.
4. **Afectarea funcţională mezencefalică**: spasme tonice, pierderea mişcărilor conjugate ale globilor oculari, semnul Babinski.

5. **Afectarea funcţională premiencefalică**: rigiditate prin decerebrare, spasme în extensie.
6. **Afectarea funcţională miencefalică (bulbară)**: comă profundă, respiraţie superficială, bradicardie, mioză, abolirea reflexului fotomotor, pierderea reflexelor bulbare.

Cele mai multe hipoglicemii se exprimă prin simptome aparţinând primelor trei stadii, alterările survenind în nivelurile nervoase superioare (supradiencefalice).

Confirmarea paraclinică

La pacienţii cu hipoglicemie insulinică prin administrarea unor doze mari în scop suicidar se descriu frecvent **tulburări electrolitice** (şi la 24 ore de la administrarea insulinei):

- Hipokaliemia;
- Hipofosfatemia
- Hipomagneziemia.

Sunt necesare şi **investigaţii imagistice** (pentru a diferenţia alte condiţii patologice ce se asociază cu semne şi simptome adrenergice sau neuroglicopenice): CT cerebral pentru a exclude o patologie cerebrală neurologică sau neurochirurgicală, examenul LCR, etc.

Dozări toxicologice pentru alte tipuri de toxice, care se pot asocia intoxicaţiei volunatre cu insulină (ex.alcoolul),

Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor insulinice

În faţa unui pacient cu obnubilare sau comă de cauză neprecizată, hipoglicemia face parte din primele posibilităţi avute în vedere. Determinarea glicemiei este obligatorie şi lămuritoare. Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor este o etapă importantă întrucât manifestări clinice neuroglicopenice, de intensitate medie, pot mima numeroase afecţiuni (tabel 13).

Tabel 13. Diagnosticul diferenţial al sindroamelor neuroglicopenice

Sindroame neurologice	Sindroame psihiatrice	Boli vasculare	Boli endocrine	Alte cauze
Grand mal; Petit mal; Narcolepsie; Tumori cerebrale; Meningită; Migrenă; Insuficienţa arterei carotide; Insuficienţa arterei bazilare; Hemiplegie; Atrofie musculară progresivă; Neuropatie periferică.	Isterie; Nevroze; Astenie neurocirculatorie Sincopa din hiperventilaţie; Depresie endogenă; Schizofrenie; Demenţă senilă.	Angina pectorală; Atacuri vaso-vagale; Sincopa sinusului carotidian; Hipotensiunea ortostatică; Criza Adams Stockes.	Hipoparatiroidism Tireotoxicoză Feocromocitom.	Uremie; Obezitate* Hipotermie Septicemie.

* se poate asocia cu hipoglicemii biochimice.

O menţiune aparte trebuie făcută în privinţa intoxicaţiilor acute exogene, care pot crea confuzii de diagnostic, în special în cazul pacienţilor cu comă hipoglicemică convulsivantă. Aceasta trebuie diferenţiată de **coma convulsivantă din intoxicaţiile** cu:

- **barbiturice** (bromide la nivelul tegumentelor; hipotensiune arterială; tulburări respiratorii; examen toxicologic din urină);
- **hidrazida acidului izonicotinic** (respiraţie acidotică; examen toxicologic);
- **salicilaţi** (respiraţie acidotică; eritroză facială; examen toxicologic);
- **betablocante** (bradicardie; hipotensiune arterială**;** examen toxicologic);

- **pesticide organoclorate** (halenă specifică; examen toxicologic);
- **cocaină** (hipertensiune; hipertermie; examen toxicologic);
- **morfină** (bradipnee; respiraţie Cheyne-Stockes; bradicardie; hipotensiune arterială; mioză punctiformă; hipotermie; dozări toxicologice);
- **monoxid de carbon** (congestia tegumentelor şi mucoaselor; prezenţa "bromidelor"; anizocorie; hipertonie musculară; context anamnestic sugestiv).

Diagnosticul diferenţial etiologic al hipoglicemiilor este o altă etapă de parcurs în faţa unui pacient hipoglicemic (tabel 14). În literatură sunt citate numeroase cazuri de pacienţi diabetici sau non-diabetici la care hipoglicemia a survenit secundar hiperinsulinismului după administrare voită de insulină sau sulfonilureice. Hipoglicemia "artificială" indusă prin administrare de insulină la un pacient diabetic non-insulinodependent a fost considerată ca o manifestare a sindromului Munchhausen în diabetul zaharat.

Tabel 14. Diagnosticul diferenţial între hiperinsulinemia "artificială" şi insulinom.

Test	Insulinom	Insulină exogenă	Sulfoniluree
Insulina plasmatică	Crescută (până la 1435 pmol/l)	Mult crescută (> 7175 pmol/l)	Crescută
Raport insulină/glicemie	Crescut	Foarte crescut	Crescut
Proinsulină	Crescută	Normală/scăzută	Normală
Peptid C	Crescut	Normal/scăzut*	Crescut
Anticorpi anti-insulină	Absenţi	+/-	Absenţi
Sulfoniluree plasmatică sau urinară	Absentă	Absentă	Prezentă

* nivelul peptidului C poate fi normal în valori absolute dar scăzut comparativ cu valoarea crescută a insulinei; astfel raportul molar insulină/peptid C în sângele venos periferic > 1.0 la pacienţii cu hipoglicemie este sugestiv pentru administrare clandestină sau în doze inadecvate de insulină şi exclude un insulinom sau o supradoză de sulfonilureice. rtef3

Tratament

1. Tratamentul este în principal suportiv (menţinerea libertăţii căilor aeriene, respiraţiei, circulaţiei) şi de corectare rapidă a hipoglicemiei prin administrare de glucoză intravenos.
2. În cazul expunerii orale, nu este necesar tratament, deoarece insulina este distrusă în stomac.
3. Administrarea de glucoză trebuie menţinută pe toată durata efectului insulinei (poate dura câteva zile, pentru că cinetica insulinei după doze mari este imprevizibilă).
4. A fost descrisă şi îndepărtarea chirurgicală a zonei de injectare, dar este rareori necesară, când e osibilă administrarea glucozei.
5. Glucagonul nu se utilizează deoarece mobilizează rezervele hepatice de glicogen, care poate fi astfel epuizat sau care poate fi deja scăzut datorită unor stări premorbide, precum malnutriţia sau alcoolismul.

3. ALŢI AGENŢI HIPOGLICEMIANŢI

Unele remedii naturiste folosite în medicina tradiţională, unele plante şi ciuperci produc afectare hepatică toxică şi hipoglicemie.

HIPOGLICINA A

Ingestia fructului de Ackee produce hipoglicemie datorită constituientului chimic al fructului, hipoglicina A. Ackee (o alună) este fructul arborelui ***Blighia sapida***, care este originar din

vestul Africii, dar se găseşte în Indiile de Vest, inclusiv Cuba, Jamaica şi Bahamas, ca şi în America Centrală şi sudul Floridei.

Fructul de Ackee este produsul principal al micului dejun tradiţional jamaican şi este compus din seminţe, o păstaie şi un înveliş exterior. În fructul necopt de Ackee, învelişul exterior este închis. Odată cu coacerea, învelişul exterior se deschide spontan. Acest înveliş exterior din fructele necoapte de Ackee este toxic şi când fructele sunt consumate, produc o boală denumită „boala vărsăturilor jamaicane". Hipoglicemia profundă este marker-ul acestei maladii. Înainte de recunoaşterea generală a hipoglicemiei în asociere cu această afecţiune, mortalitatea se ridica la 80%.

Rapel fiziopatologic

Fructul necopt de Ackee conţine hipoglicină A (L (R,S) -2-amino-3-metilenciclopropilpropionic acid), care este metabolizat în metilenciclopropilacetic acid şi apoi formează metilenciclopropilacetil-Coenzimă A (MCPA-CoA), care este un inhibitor al beta-oxidării acizilor graşi. Beta-oxidarea acizilor graşi necesită în mod normal transportul acizilor graşi în mitocondrie printr-un transportor carnitinic. Odată în mitocondrie, acizii graşi sunt supuşi beta-oxidării pentru a genera NADH, FADH2 şi acetil-CoA care poate fi utilizată pentru gluconeogeneză sau în fosforilarea oxidativă şi ciclul Krebs pentru a genera ATP. Când oxidarea acestor acizi graşi este inhibată apar:

- hipoglicemia (secundară gluconeogenezei ineficiente);
- steatoza microveziculară a ficatului (datorată acumulării veziculelor de lipide în hepatocite);
- hiperamoniemia (datorită interferenţelor cu ciclul ureei);
- acidoza metabolică (secundară interferenţei producţiei de ATP).

Mortalitatea şi morbiditatea prin această afecţiune este mai mare în populaţiile sărace şi malnutrite. Intoxicaţiile severe sunt obişnuite în populaţia pediatrică.

Elemente de diagnostic clinic

Clinic intoxicaţia cu fructul Ackee produce epidemii în populaţia pediatrică, manifestate prin vărsături, convulsii, comă. Pacientul sau anturajul poate furniza date anamnestice despre ingestia fructului necopt de Ackee sau a apei în care acesta a fost gătit. Pot fi bolnavi mai mulţi membri ai aceleiaşi familii.

Boala debutează în general la 2-3 ore după masă, dar simptomele se pot instala şi în câteva minute. Pacienţii acuză în general vărsături, sete intensă, stare de conştienţă alterată, hipotonie sau convulsii.

Semne şi simptome:

- greaţa şi vărsăturile apar la 75% din pacienţi;
- transpiraţii profuze şi paloare;
- tahipnee şi tahicardie;
- cefalee;
- slăbiciune şi parestezii;
- convulsii generalizate tonico-clonice (la 24% din pacienţi);
- somnolenţă şi comă (la 25% din pacienţi);
- exitus în 12 ore în cazurile severe.

Confirmarea paraclinică

1. Biologic:

- determinarea **glicemiei** pentru evaluarea hipoglicemiei;
- tablou biochimic pentru a evalua **acidoza şi hipokaliemia** (Na, K, Cl, CO_2, uree, creatinină); **amoniemia** (hiperamoniemia este caracteristică); **transaminazele şi timpul de protrombină** pentru evaluarea toxicităţii hepatice;
- **pH-ul arterial** pentru evaluarea statusului acido-bazic;
- nivelul **lactatului seric** (poate fi crescut);
- **examenul LCR** (evidenţiază în general hipoglicorahie).
- urina este acidă (datorită concentraţiilor crescute de acizi graşi cu lanţ scurt – izobutiric, n-butiric, izovaleric şi n-hexanoic).

2. Explorări imagistice: CT axial cerebral pentru a exclude o altă cauză neurologică a convulsiilor şi comei.

3. Alte teste:

- gazcromatografie a urinei care evidenţiază acizii carboxilici cu lanţ mediu, element distinctiv al acestei boli;
- autopsia - care evidenţiază steatoză masivă hepatică (comparabilă cu cea din sindromul Reye).

Diagnostic diferenţial

- sindromul Reye la copii;
- intoxicaţii cu alte plante toxice;
- intoxicaţii cu ciuperci necomestibile (Amanita);
- intoxicaţii cu acetaminofen, fier, salicilaţi, valproat, care produc afectare hepatică severă şi hipoglicemie;
- ficatul gras de sarcină;
- consum cronic de acid valproic;
- consum cronic de analogi nucleozidici (DDI, AZT);
- ingestie de tetraciclină expirată;
- ingestie de hipoglicemiante orale (metformin, fenformin, clorpropamid);
- ingestie de chinină;
- ingestie de Dizopiramidă;
- ingestie de Pentamidină;
- expunere la Streptozotocină sau Vacor (raticid);
- consum de ceai sau produse pe bază de plante (ex. ulei de „busuiocul cerbilor”, ulei margosa, tătănească, chaparral, germander, „cruciuluţă” sau senecio, Jin Bu Huan şi Syo-Saika-To).

Prognosticul intoxicaţiei este bun dacă hipoglicemia este recunoscută la timp şi dacă nu se instalează insuficienţa hepatică şi acidoza.

Tratament

1. glucoză,
2. fluide şi reechilibrare electrolitică,
3. decontaminare prin mijloacele cunoscute pentru intoxicaţiile acute (lavaj gastric, cărbune activat 1g/kg)
4. administrare de riboflavină şi carnitină (poate facilita transportul acizilor graşi în mitocondrie; doza 100 mg/kg la 6 ore).

ALTE PLANTE CU EFECT HIPOGLICEMIANT

Au fost descrise peste 400 plante cu efecte hipoglicemiante. Seminţele de ***Cuminum nigrum***, care conţin 8% flavonoide şi 0,01% alcaloizi au un pronunţat efect hipoglicemic, pus pe

seama flavonoizilor. Aşa se explică acţiunea lor antidiabetică, ce a fost cunoscută mai demult. Mai mult, flavonoidele au efect de trigger pentru insulină şi/sau proprietăţi insulin-like.

Extractul apos al cojii de ***Citrullus colocynthis*** posedă efecte hipoglicemice şi acestea pot fi atribuite prezenţei saponinei alături de prezenţa compuşilor de tip glicozidic.

INHIBITORII GLICOZIDAZEI INTESTINALE

Acarboza (Glucobay, Precose), face parte din clasa inhibitorilor de alfa-glucozidază şi acţionează în intestin prin întârzierea absorbţiei carbohidraţilor, alungind timpul în care carbohidraţii absorbiţi sunt transformaţi în glucoză, facilitând astfel un control mai bun al glicemiei. Acest preparat influenţează în principal nivelul glicemiei postprandiale. De asemenea, scade nivelul hemoglobinei glicozilate. Dozele terapeutice maxime sunt de 100 mg de trei ori pe zi, la mesele principale.

Hipoglicemia, dacă apare, trebuie tratată cu glucoză. Alte efecte întâlnite atât în cursul tratamentului (pot diminua după o perioadă), cât şi în cazul intoxicaţiei, sunt cele gastrointestinale: dureri (21%), diaree (33%), meteorism abdominal (77%). Alt efect în caz de intoxicaţie sau supradozaj este creşterea enzimelor hepatice.

Combinaţia cu biguanidele (metformin) accentuează efectele gastrointestinale. Combinaţia cu insulina sau sulfonilureicele poate accentua hipoglicemia şi creşte potenţialul hipoglicemiant al acestor droguri.

Acest medicamnet trebuie evitat la persoane cu funcţie renală limitată (creatinină > 2mg/dl), la persoane cu colopatii, la femei care alăptează, copii. Combinaţia cu cărbunele sau ezimele digestive îi scade efectul.

SUPLIMENTE DIETETICE cu presupusă acţiune de creştere a sensibilitaţii la insulină:

- **Crom trivalent** (picolinat) – îmbunătăţessţte sensibilitatea la insulină la doze mai mari decât cele recomandate.
- **Vanadiu** – toxicitate renală şi hematologică.

DE REŢINUT

1. Principiul general de tratament iniţial pentru toţi agenţii hipoglicemianţi – se administrează glucoză hipertonă apoi se hrăneşte pacientul.
2. Ingestia de către copii chiar şi a unui comprimat de antidiabetice orale impune spitalizarea.
3. Toţi pacienţii care sunt hipoglicemici trebuie internaţi pentru observare 24 ore, indiferent de simptomatologie.
4. Chiar şi agenţii cu durată scurtă de acţiune pot avea o farmacocinetică imprevizibilă în condiţii de supradozare, cu toxicitate prelungită.
5. Interacţiunile cu alcool etilic, betablocante sau alte substanţe cu potenţial hipoglicemiant pot creşte toxicitatea agenţilor hipoglicemianţi.

Bibliografie

1. Abdel-Hassan I.A., Abdel-Barry J.A., Tariq Mohammeda S. – The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of Citrullus colocunthis fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits, J. Ethnopharmacol, 71(1-2):325-330, 2000.
2. Ahmad M., Akhtar M.S., Malik T., Gilani A.H. – Hypoglycaemic action of the flavonoid fraction of Cumingum nigrum seeds, Phytother Res, 14(2):103-6, 2000.
3. Băcanu Gh. – Medicaţia orală în terapia diabetului zaharat, Tratat de medicină internă, Boli de metabolism şi nutriţie, sub redacţia R. Păun, Ed. Medicală, 1986.
4. Baraona E. et al. – Hepatology; 5:1048, 1985.
5. Bar-oz B., Amitai Y. – Overdosage of glibenclamide presenting with lethargy and seizures in a child, Harefuah, 123(5-6): 165-6, 236, 235, 1992.

6. Beaser R.S., Abrahamson M.J. – The evolution of diabetes therapy: addressing multiple defects, CME Circle, Diabetes, http://diabetes.medscape.com., 2001.
7. Boyle P.J., Justice K., Krentz A.J., Nagy R.J., Schade D.S. – Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses, J. of Clin.Endocr.&Metab., 76(3):752-6, 1993.
8. Brady W.J., Carter C.T. – Metformin Overdose, The Am. J. of Emerg. Med., vol 15, no.1: 107-108, 1997.
9. Burge M.R., Ziese T.M., Sobhy T.A., Rassam A.G., Schade D.S. – Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea - induced low blood glucose, Diabetes Care 22(12): 2037-43, 1999.
10. Chan J.C., Cockram C.S., Critchley J.A. – Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management, Drug Saf., 15(2): 135-57, 1996.
11. Ciechanowski K., Borowiak K.S., Potocka B.A., Nowacka M., Dutkiewicz G. – Chlorpropamide toxicity with survival despite 27-day hypoglycemia, J Toxicol Clin Toxicol, 37(7):869-71, 1999.
12. Davis S.N., Shavers C., Costa F. – Gender-related differences in counterregulatory responses to antecedent hypoglycemia în normal humans, J.Clin. Endocrinol. Metab., 85(6): 2148-57, 2000.
13. Dourakis S.P., Tzemanakis E., Sinani C., Kafiri G., Hadziyannis S.J. – Gliclazide-induced acute hepatitis, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 12(1): 119-21, 2000.
14. Frier B.M., Ewing F.M., Lindholm A., Hylleberg B., Kanc K. – Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes, Diabetes Metab. Res. Rev., 16(4): 262-8, 2000.
15. Gabriely I., Wozniak R., Hawkins M., Shamoon H. – Troglitazone amplifies counterregulatory responses to hypoglycemia in nondiabetic subjects, J Clin Endocrinol Metab, 86(2):521-8, 2001.
16. Gillies P.S., Figgitt D.P., Lamb H.M. – Insulin glargine, Drugs, 59(2)253-60, 2000.
17. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
18. Graudins A., Linden C.H., Ferm R.P. – Diagnosis and Treatment of Sulfonylurea-induced Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Am. J. Emerg. Med., vol 15, no.1: 95-96, 1997.
19. Graur Mariana – Diabetologie clinică, 2000.
20. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, 1998.
21. Hart S.P., Frier B.M. – Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission, QJM, 91(7): 505-10, 1998.
22. Hirshberg B., Skarulis M.C., Pucino F., Csako G., Brennan R., Gorden P. – Repaglinide-induced factitious hypoglycemia, J Clin Endocrinol Metab, 86(2):475-7, 2001.
23. Hu S., Wang S., Fanelli B., Bell P.A., Dunning B.E., Geisse S., Schmitz R., Boettcher B.R. – Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane binding studies with nateglinide: A comparison with sulfonylureas and repaglinide, J. Pharmacol Exp Ther, 293(2):444-52, 2000.
24. Johnson J.F., Dobmeier M.E. – Symptomatic hypoglycemia secondary to a glipizide-trimethoprim/sulfamethoxazole drug interaction, DICP Ann. Pharmacother., vol.24, P250-251, 1990.
25. Krepinsky J., Ingram A.J., Clase C.M. – Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease, Am. J. Kidney Dis., 35(3):500-5, 2000.
26. Landgraf R. – Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Drugs Aging, 17(5): 411-25, 2000.
27. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.

28. Matsumura M., Nakashima A., Tofuku Y. – Electrolyte disorders following massive insulin overdose in a patient with type 2 diabetes, Intern Med, 39(1):55-7, 2000.
29. McLaughlin S.A., Crandall C.S., McKinney P.E. – Octreotide: An antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia, Ann.Emerg.Med., 36(2): 133-8, 2000.
30. Meatherall R.C., Green P.T., Kenick S., Donen N. – Diazoxide in the management of Chlorpropamide overdose, J Anal Toxicol, 5(6):287-91, 1981.
31. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C.- Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
32. Mogoş V.T. - Mică enciclopedie de urgenţe metabolice, Edit. Enciclopedică, 1991.
33. Molina P.E., Jabbour K., Williams P., Abumrad N.N. – Effect of acute ethanol intoxication on glucoregulation during prolonged insulin-induced hypoglycemia, Am.J. Physiol., 267(5 Pt 2): R1280-7, 1994.
34. Moore D.F., Wood D.F., Volans G.N. – Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs, Drug Saf., 9(3): 218-29, 1993.
35. Mordel A., Sivilotti M.L.A., Old A.C., Ferm R.P. – Octreotide for Pediatric Sulfonylurea Poisoning, J. Toxicol. Clin. Toxicol; 36:437, 1998.
36. Murphy E.J., Davern T.J., Shakil A.O., Shick L., Masharani U., Chow H., Freise C., Lee W.M., Bass N.M. – Troglitazone-induced fulminant hepatic failure, Dig Dis Sci, 45(3):549-53, 2000.
37. Nakamura T., Takebe K., Kudoh K., Ishii M., Imamura K., Kikuchi H. et al. – Decreased counterregulatory hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with pancreatic diabetes having autonomic neuropathy, Tohoku J. Experim. Med., 174(4):305-15, 1994.
38. Păun R. (sub red.) - Tratat de medicină internă. Boli de metabolism şi nutriţie, 298-308, Ed. Medicală,1986.
39. Quadrani D.A., Spiller H.A., Widder P. – Five year retrospective evaluation of sulfonylurea ingestion in children, J.Toxicol. Clin. Toxicol., 34:3, 267-70, 1996.
40. Quillen D.M. – Medications for the treatment of type 2 diabetes, Familiy Medicine Conference Summaries – Medscape Inc., http://www.medscape.com/viewarticle/426540, 2000.
41. Ragland G. – Hypoglycemia, Emergency Medicine Plus: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, 1996.
42. Rambo C., Queralt Y. – Prolonged Hypoglycemia Following Acute Glimiperide Overdose, Presented at the North American Congress of Clinical Toxicology, Orlando, Florida. September 1998.
43. Roberge R.J., Kaplan R., Frank R., Fore C. – Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia, Ann Emerg Med, 36(2):160-3, 2000.
44. Schatz H. – Preclinical and clinical studies on safety and tolerability of repaglinide, Exp Clin Endocrinol Diabetes, 107Suppl 4(4):S144-8, 1999.
45. Sheperd S., Boyer E. – Plant poisoning, Hypoglycemics, eMedicine Journal, June 28, Volume 2, Number 6, 2001.
46. Shojania K., Koehler B.E., Elliott T. – Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis, J Rheumatol, 26(1):195-6, 1999.
47. Silverstein S.R., Frommer D. (sub red.) - Emergency management of metabolic and endocrine disorders, Rockville: Aspen, 1988.
48. Sone H., Takahashi A., Yamada N. – Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulphonylurea, Ann Int Med, 134:344, 2001.
49. Spiller H.A., Schroeder S.L., Ching D.S. – Hemiparesis and altered mental status in a child after glyburide ingestion, J. Emerg. Med., 16(3): 433-5, 1998.

50. Spiller H.A., Villalobos D., Krenzelok E.P., Anderson B.D., Gorman S.E., Rose S.R., Fenn J., Anderson D.L., Muir S.J., Rodgers G.C.Jr. – Prospective multicenter study of sulfonylurea ingestion in children, J. Pediatr. 131(1 Pt 1): 141-6, 1997.
51. Spiller H.A.-Management of sulfonylurea ingestions, Pediatr. Emerg. Care, 15(3): 227-30, 1999.
52. Takhar J., Williamson P. – Hypoglycemia associated with high doses of sertraline and sulphonylurea compound in a noninsulin-dependent diabetes mellitus patient, Can J Clin Pharmacol, 6(1):12-4, 1999.
53. Thamer M., Ray N.F., Taylor T. – Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas, Clin.Ther., 21(8): 1387-400, 1999.
54. Thoma M.E., Glauser J., Genuth S. – Persistent hypoglycemia and Hyperinsulinemia: Caution in Using Glucagon, The Am. J. of Emerg. Med., vol 14, no.1: 99-101, 1996.
55. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
56. Tran D., Lucchesi M. – Toxicity, Oral Hypoglycemic Agents from Pediatrics/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.12, 2001.
57. Wolffenbuttel B.H. – Repaglinide – a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes, Neth J Med., 55(5):229-34, 1999.
58. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X et al. – Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action, J Clin Invest, Vol. 108, nr. 8, 1167-1174, 2001.
59. ***Acarbose, http://www.diabetesmonitor.com/acarbose.htm
60. ***Oxford Textbook of Medicine, 3rd Edition, 1994.
61. ***Prime Practice - "Endocrinology" – Hypoglycemic Syndrome; a CD-ROM Quarterly for Primary Care Physicians, 1995.
62. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.

PARTEA a III-a

DROGOMANII MODERNE - SITUAŢII DE URGENŢĂ

Capitolul 19. TOXICOMANIILE MODERNE – ASPECTE GENERALE

Radu Andrei

Introducere

Majoritatea cercetătorilor şi clinicienilor sunt de acord că tulburările determinate de substanţe au multe asemănări, precum şi multe diferenţe importante când se compară cu alte tulburări psihiatrice. Asemănările includ deteriorarea, disfuncţii în viaţa de familie şi socială şi mortalitate potenţială (ca în cazul tulburărilor afective disforice). Este important să abordăm aceste probleme dintr-o perspectivă bio-psiho-socială.

Se poate considera ca drog orice substanţă care schimbă dispoziţia, sentimentele sau comportamentul, cum ar fi cafeaua, ceaiul, alcoolul, somniferele, tutunul etc. Drogurile utilizate obişnuit pentru a schimba dispoziţia, percepţia şi starea de conştienţă sunt drogurile psihoactive.

Abuzul şi dependenţa de droguri şi alcool diferă de alte tulburări mentale în cel puţin două aspecte:

- Mai întâi, ele sunt tulburări pato-plastice; existenţa şi prevalenţa lor necesită un agent exterior (drogul) şi variază în funcţie de disponibilitatea şi potenţa acestui agent.
- În al doilea rând, tulburările cauzate de abuzul de droguri implică o gazdă dispusă să ia drogul, participând activ la generarea acestor tulburări. N-ar exista tulburările dacă individul nu ar alege să ingere aceste substanţe sau dacă drogurile n-ar fi disponibile. Problema este că multe droguri sunt la îndemâna adolescenţilor şi majoritatea adolescenţilor sunt dispuşi să ingere cel puţin unele.

Mulţi consideră că toxicomaniile reprezintă o problemă doar atunci când se depăşeşte o măsură, intrând în zona de „abuz de drog”. Trebuie avute în minte mai multe probleme când încercăm să evaluăm, înţelegem sau să intervenim în folosirea drogurilor de către adolescenţi.

- Ce considerăm **consum de substanţă** în comparaţie cu **abuzul de substanţă (drog)**?

- Tulburările date de dependenţă la consumatori.
- Faptul că tulburările date de abuzul de droguri la adolescenţi nu constituie un grup omogen de sindroame.
- Modificările tratării unor astfel de tulburări, aprecierea contextului monolog de atitudini, comportamente şi relaţii sociale în cadrul cărora are loc consumul de droguri.
- Importanţa de a lua în considerare factori epidemiologici şi etiologici asociaţi cu consumul de droguri şi alcool la adolescenţi.

Consumul unui drog de către un adolescent poate reprezenta experimentarea unor comportamente interzise, reflectând ceea ce unii ar considera o trăsătură tipică a dezvoltării adolescentului. La ce punct această implicare în drog reflectă abuzul, dependenţa sau o tulburare care poate distruge o viaţă? Unde trebuie să intervină prevenirea? E posibil că intervenţia agresivă în consumul scăzut de drog să exacerbeze problema? Trebuie să se elaboreze criterii specifice pentru a evalua abuzul de droguri printre adolescenţi?

Efectele drogurilor asupra populaţiei care nu le consumă sunt de asemenea importante. Ariile afectate includ performanţele şcolare, de la locul de muncă, relaţiile familiale, serviciul militar, costurile serviciilor medicale şi rata criminalităţii. Consumul de droguri este legat de absenteismul şcolar, schimbări în memoria pe termen scurt şi în atenţie. Iniţial, experimentarea drogurilor se datorează curiozităţii, iniţierii, plăcerii, identificării cu un anumit grup, prestigiului de grup, izolării familiale, comportamentului psihopatoid, ritualistic, dependenţei şi toleranţei şi unei deteriorări sociopate severe a personalităţii.

Utilizatorii de droguri nu încep consumul cu scopul de a deveni dependenţi, dar odată ce încep acest consum, mulţi merg pe o pantă descendentă. Sunt peste 30 de ani de când OMS a definit cu precizie ce este dependenţa: ***„O stare psihică sau fizică rezultat al interacţiunii între un organism viu şi o substanţă, caracterizată prin modificări ale comportamentului şi alte reacţii care includ întotdeauna o nevoie de a lua produsul continuu sau periodic, pentru a regăsi efctele psihice şi uneori de a evita starea de rău şi frustrare. Această stare se poate însoţi sau nu de toleranţă”***. Această definiţie distinge:

- **dependenţa psihică**, ce corespunde unei nevoi imperioase de consum a produsului, pentru a obţine o satisfacţie sau a împiedica apariţia unui sindrom de sevraj;
- **dependenţa fizică,** corespunzătoare unei nevoi de consum a produsului pentru a preveni apariţia unor tulburări de natură fizică, legate esenţial de interacţiunea substanţei cu receptorii specifici, sau pentru a face să dispară aceste modificări odată apărute;
- **toleranţa,** adică necesitatea de a creşte dozele consumate, pentru a face faţă procesului de adaptare la unele substanţe, care se traduce prin diminuarea progresivă a efectelor resimţite de consumator.

Aceste distincţii, deşi introduse, sunt totuşi arbitrare, pentru că în unele cazuri este dificil de a tranşa între dependenţa psihică şi/sau fizică.

Magnitudinea problemei

Consumul de droguri printre adolescenţi a atins proporţii epidemice, fiind strâns legat de o varietate de probleme ale acestei vârste. O persoană care se prezintă la medic pentru astenie, tuse, gât uscat, congestie conjunctivală, durere toracică sau alte simptome inexplicabile, poate avea o problemă cu drogurile. La grupa de vârstă 15-24 ani, cauzele de deces sunt accidentele, suicidul sau omuciderea, toate acestea având o relaţie cu consumul de droguri sau alcool.

Până în prezent există doar puţine studii fiabile despre consumul de droguri printre adolescenţii din România. Una din evaluările pertinente o reprezintă studiul ***The 1999 ESPAD Report*** "Alcohol and Other Drug Use Among Students în 30 European Countries ", studiu care a inclus şi ţara noastră şi care a avut şi un "come back" în 2003. Aceste studii furnizează cele mai

bune date disponibile pentru estimarea predominanţei consumului de droguri la adolescenţi în România. Totuşi, ele au limite importante ca: slaba reprezentare a absenţilor şi celor care au renunţat la şcoală, acces limitat la adolescenţii consideraţi a fi în mare pericol din cauza abuzului (vagabonzi şi membrii bandelor de oraş) şi restricţii în ce priveşte măsurarea frecvenţei consumului de droguri şi calităţii folosite, ceea ce duce la aproximări imprecise privind abuzul şi dependenţa de droguri. Aceste studii naţionale şi altele locale, dau o înţelegere destul de bună a formelor de consum de droguri printre adolescenţi deşi întinderea abuzului şi dependenţei este mai slab documentată. În alte ţări, există dovezi clare de folosire largă, a tutunului (62% predominanţă pe viaţă în 1992) şi alcoolului (aproape 90%) la elevii mari de liceu şi deducţii că aceste abuzuri ar putea fi simultane. De exemplu, peste 25% din elevii mari au raportat că au băut 4 sau mai multe pahare cel puţin o dată în cele două săptamâni înainte de a participa la studiu şi unul din 10 părăseşte liceul dependent de ţigări, fumând cel puţin ½ pachet pe zi.

În aceeaşi ordine de idei, una din cauzele importante de mortalitate printre adolescenţii americani este condusul sub influenţa alcoolului (peste 20% din morţi). Efectele fumatului (boli de inimă, cancer la plămâni) sunt cauzele majore de moarte la americani şi probabil vor omorî mai mulţi dintre cei ce astăzi sunt copii sau adolescenţi decât orice altă cauză. Există motive clare de îngrijorare privind abuzul de tutun şi alcool la adolescenţi, deşi în războiul curent împotriva drogurilor, lipseşte o preocupare clară pentru aceste droguri socialmente aprobate. Celelalte droguri sunt mai puţin folosite. Marijuana este substanţa ilicită cel mai des folosită - 33% la elevii mari în 1992 cu toate că doar 2% au raportat un consum zilnic (comparativ cu 10% cu peste 10 ani în urmă).
17% au raportat că au încercat inhalanţi, 14% au încercat stimulanţi, 6% cocaină, 9% substanţe halucinogene.

Problema ce se pune cu acuitate peste tot în lume este aceea că, dacă consumul de inhalante şi halucinogene a stat pe loc sau a crescut puţin de pe la mijlocul anilor 1980 printre adolescenţii mai mari, un număr alarmant de mare continuă să experimenteze cu droguri legale şi ilegale şi încă de la o vârstă foarte timpurie, iar mulţi pot ajunge la abuz. Există cauze serioase de îngrijorare pe baza raportului din studiul "Monitorizarea viitorului" dat publicităţii în 1993. Constatările cuprind:

- Reducerea riscului şi deteriorării datorită consumului de marijuana şi cocaină.
- Rata consumului de tutun a scăzut foarte puţin în ultimii 2 ani.
- Pe baza studiului elevilor de clasa VIII, în două etape/an, se constată creşteri semnificative în consumul de marijuana şi cocaină, LSD, alte halucinogene, stimulenţi, inhalanţi.

Studiile mai sugerează unele tendinţe interesante în consumul de substanţe, legate de caracteristici demografice. Unele studii raportează consum echivalent cam în toate clasele sociale. Totuşi, statutul socio-economic (S.E.S.) poate funcţiona ca variabilă - adolescenţii cu S.E.S. mai scăzut sunt expuşi la risc mai mare deoarece statutul socio-economic mai scăzut sporeşte impactul altor influenţe negative. Dovezile disponibile privind impactul structurii familiale (familie intactă versus familie dezmembrată) sunt echivoce. Totuşi majoritatea cercetătorilor afirmă că se observă un consum de droguri mai mare la familiile dezbinate.

Studiile oferă şi date privind diferenţele între sexe în consumul de droguri. În afară de fumat, băieţii au tendinţa de a începe consumul de droguri înaintea fetelor şi de a folosi cantităţi ceva mai mari. Fetele, tind însă, a-i întrece în timp pe băieţi în folosirea pastilelor, iar în ultima decadă pare a fi o tendinţă că ambele sexe să folosească toate drogurile. Deşi se pare că afro-americanii şi hispanicii sunt supra-reprezentaţi, printre populaţiile consumatoare de droguri, această constatare poate fi artificială, fiind influenţată de cine foloseşte serviciile publice de sănătate.

Problema consumului de droguri la adolescenţi şi tineri

Majoritatea adolescenţilor care consumă alcool sau alte substanţe nu ajung la abuz şi dependenţă. Chiar mulţi din cei ce consumă mult în adolescenţă nu fac tulburări mai târziu în viaţă, deşi acest lucru diferă după tipul de drog. Într-un studiu s-au examinat asocierile între consumul şi abuzul de alcool (consecinţe negative), marijuana şi cocaină. S-a observat o legătura substanţială între consecinţele consumului şi abuzului de alcool, un grad mai mare de asociere la marijuana şi asociere perfectă în cazul cocainei. Deşi nu s-a efectuat un studiu similar pentru tutun, el poate fi de asemenea încadrat ca producând dependenţă.

Trecând în revistă studiile despre consumul de droguri la adolescenţi, Clayton şi Riter constată în 1985, că deseori persoanele care folosesc frecvent droguri sunt consumatori de droguri multiple". Cel puţin dintr-un studiu, de exemplu, consumatorii de cocaină au raportat rate mai mari de consum pentru toate celelalte tipuri de droguri, incluzând ţigări, alcool, canabis, medicamente hipnotice, stimulenţi, substanţe psihedelice, inhalanţi, narcotice şi PCP (fenciclidină) faţă de cei care nu au folosit cocaină. Aceste diferenţe mari s-au observat atât la fete cât şi la băieti în adolescenţă şi tinereţe. Asocierea dintre diferitele tipuri de drog este atât de frecventă la adolescenţi, încât s-au identificat distinct constante latente de consum general polidrog.

O altă abordare în înţelegerea implicării în consumul drogurilor este teoria progresiei sau a etapelor. Unul dintre primii cercetători care au investigat această ipoteză a constatat că adolescenţii iniţiază consumul de droguri cu bere, vin sau ţigări, continuă cu consum de băuturi tari şi pot ajunge la alte droguri ilegale. Desigur, aceste treceri de la o etapă inferioară la o etapă superioară nu sunt garantate, dar sunt probabile. Implicarea într-o etapă nu duce neapărat la etapa următoare, dar implicarea într-o etapă superioară nu este posibilă fără o implicare anterioară într-o etapă timpurie. Această noţiune a fost testată în diferite studii cu variaţiuni importante. Donovan şi Jessor au constatat ca băutul devenit problemă, apare mai târziu decât conturul general al alcoolicului. Pe de altă parte, Newcomb şi Bentler constată că sunt mai multe mini-secvenţe care explică implicarea în consumul de droguri pe parcursul adolescenţei, când se iau în considerare rolul ţigărilor şi medicamentelor neprescrise de medic. Nu sunt bine stabilite mecanismele care produc aceste etape (de exemplu, disponibilitatea, reducerea anxietăţii, normele din grupul de colegi, vulnerabilitate fiziologică), dar există sugestii cum că aceşti factori nu sunt la fel de importanţi în toate etapele. De exemplu, psihopatologia a fost implicată mai ales în etapele târzii sau nivelele ridicate de consum de droguri la adolescenţi, atât pe perioadă scurtă cât şi pentru viaţă. Deşi unii pot presupune doar că folosirea drogurilor de către adolescenţi are întotdeauna rezultate dăunătoare, cercetătorii şi clinicienii nu pot atrage asemenea concluzii nefondate şi nedocumeatate. Deşi cercetătorii cunosc prea bine tragediile asociate cu intoxicaţia acută cu droguri la adolescenţi, incluzând accidente de circulatie şi moarte, violenţă, activităţi infracţionale, înstrăinarea de instituţiile tradiţionale, rezultatele mai târzii ale consumului prelungit de droguri şi mecanismele ce descriu aceste consecrate sunt slab înţelese. Adolescenţii care fac abuz de droguri îşi accelerează dezvoltarea ca adulţi, dar nu dobândesc abilităţile şi deprinderile care în mod normal se dobândesc în adolescenţă şi care le permit o trecere reuşita în viaţa adultă şi comportamentul adult. Alţi autori au caracterizat această deviaţie în maturizarea normală drept un moment în dezvoltare, o continuare a unui comportament adult, sau o dezvoltare a funcţionării psihosociale.

Totuşi, nu este clar ce măsură de consum de droguri în adolescenţă şi ce factori intermediari posibili contribuie la aceste disfuncţii potenţiale mai târziu în viaţă. Traseul consumului de droguri în adolescenţă este neclar şi incomplet înţeles datorită unor variaţii în tipurile de drog, formele de consum, vulnerabilitatea biologică, expunerea la factorii psihosociali de risc şi de protecţie.

Pare prudent sa înfruntăm direct consumul de droguri de către tineri fără a reacţiona exagerat la ceea ce poate fi experimentare fizică şi pentru mulţi benignă a adolescenţei. Deşi majoritatea alcoolicilor adulţi şi a celor ce abuzează de droguri au început abuzurile în tinereţe, majoritatea tinerilor care încearcă droguri nu ajung la abuz şi nu suferă consecinţe grave.

Chiar dacă acest domeniu de cercetare este relativ nou, există dovezi privind existenţa unei legături lineare între nivelul consumului de droguri în adolescenţă şi consecinţele negative de mai târziu. Adică, cu cât adolescenţii consumă mai mult droguri, cu atât vor fi mai severe consecinţele mai tarziu, în mai multe aspecte ale vieţii, incluzând studiile, condiţiile de lucru şi slujba, sănătatea psihică, integrarea socială, activităţile infracţionale, întemeierea şi stabilirea familiei. Sunt doar două excepţii de la modul general. Mai întâi, consumul de alcool fără alte droguri, are unele efecte pozitive mai târziu, privind relaţiile sociale şi sentimentele privind propria persoană. În al doilea rând, Schedler şi Block au raportat în 1990 că tinerii care doar au încercat sau experimentat cu droguri erau mai sănătoşi din punct de vedere psihologic decât adolescenţii care s-au abţinut complet (şi care erau mai rigizi şi mai puţin adaptaţi) şi decât cei care au consumat droguri masiv (grupul cel mai prost adaptat).

Clasificarea drogurilor moderne

După tipul substanţei:

1. ***droguri de tip opiacee***: opium, derivaţi de opium (morfină, heroină, codeină) şi derivaţi sintetici de opiacee (metadonă, pethidină sau meperidină);
2. ***droguri stimulante***: sintetice (amfetamine, dexamfetamină, cocaină);
3. ***cannabis*** (cunoscut şi ca Bhang, ganja, haşiş, charas, marijuana, ceai roşu, etc.)
4. ***droguri halucinogene***: LSD (dietilamida acidului lisergic), mescalină, PCP (fenciclidină);
5. ***solvenţi volatili sau droguri inhalante***: glue, kerosen, toluen, derivaţi de petrol, aerosoli.
6. ***altele***: tutun, betel, areca, khat, frunze de coca, etc.

O altă clasificare se poate face după calea de administrare:

1. ***injectabile***: morfină, heroină, analgezice de sinteză;
2. ***inhalatorii*** (fumate): opiu, cannabis; inhalatorii (prizate nazal, „sniff"): cocaina, heroina, solvenţii volatili;
3. ***orale***: LSD 25, alcaloizii halucinogeni, feniletilamine şi derivaţi, amfetamine, fenciclidina, khat, metadona, medicamente (neuroleptice şi antidepresoare, barbiturice, anxiolitice, anorexigene, anticolinergice centrale, diverse alte produse).

Stadiile consumului de droguri

Nazama a studiat istoria naturală a dependenţei de cocaină şi a descris stadiile consumului de droguri, după cum urmează:

Stadiul 0: curiozitatea

Adolescenţii sunt în mod special vulnerabili, datorită curiozităţii lor naturale, dispoziţiei de a-şi asuma riscuri şi dorinţei de a fi acceptaţi de semenii lor. Susceptibilitatea este crescută de accesul uşor la droguri. Tinerii cred că nu fac rău dacă încearcă o dată. Sunt curioşi să experimenteze senzaţii şi stări noi. Frica de a fi ridiculizaţi de prieteni îi face să încerce drogurile.

Stadiul 1: învăţarea stării de „euforie"

Drogurile utilizate în acest stadiu sunt tutunul, alcoolul şi marijuana. La prima încercare, pot apare atât euforie cât şi supradozare. Senzaţiile plăcute determină consumul în scop recreativ, în weekend sau la petreceri.

Stadiul 2: căutarea stării de„euforie"

În această fază, utilizatorul simte nevoia să deţină propria sa rezervă de drog sau să aibă acces rapid la acesta. Consumul din week-end devine un consum bi-săptămânal. În acest stadiu pot începe să apară modificări ale comportamentului. Consumatorul de droguri se poate izola de familie. Poate să

vină acasă doar pentru masă şi odihnă. Pe măsură ce lucrurile înaintează, principalul lui scop este de a se droga.

Stadiul 3: dependenţa dăunătoare şi preocuparea pentru atingerea stării de „euforie"

În acest stadiu, subiectul îşi planifică ziua în funcţie de perioadele când se află sub influenţa drogului. Motivaţia consumului la acest stadiu poate veni din necesitatea de a avea o stare de siguranţă, comfort sau uşurare. Dependenţa psihologică este constituită. Pot să apară simptome de sevraj dacă nu se ia drogul. Tulburările de comportament devin mai evidente. Când nu este drogat, subiectul este deprimat, ruşinat de sine şi de acţiunile sale şi poate avea gânduri suicidare. Euforia produsă de drog este acum din ce în ce mai greu şi mai rar de atins.

Stadiul 4: consumul de drog pentru a se simţi „normal"

Cum euforia este mai greu de obţinut, devin necesare doze mai mari şi droguri mai puternice. Opiaceele pot fi încercate din ce în ce mai mult. Ideaţia suicidară este frecventă. Supradozajul şi episoadele de pierdere a conştienţei sunt obişnuite. Ce a început ca un experiment, sfârşeşte în disperare.

Consumul de droguri este o boală ce progresează în ritm variabil. Diagnosticul precoce şi intervenţia terapeutică în primele stadii poate preveni agravarea problemei.

Probleme de etiopatogenie în consumul de droguri

Influenţele care generează consumul şi abuzul de droguri sunt multiple, diverse şi departe de a fi clar înţelese. Dacă în majoritatea cazurilor iniţierea în consumul de droguri se face printre prieteni şi colegi care folosesc droguri, pregătirea este deja făcută, mai devreme de părinţi, de comunitate, de societate. S-au studiat unele variabile care pot prezice consumul de droguri. Acestea pot fi conceptualizate ca reflectând mai multe domenii:

- mediul cultural/social;
- forţe interpersonale (şcoală, colegi, familie);
- factori psiho-comportamentali (personalitate, atitudini, activităţi);
- influenţe biogenetice, individul putând fi expus riscului din cauza unor factori sau forţe din fiecare din aceste domenii.

Hawkins şi colaboratorii au studiat în 1992 factorii posibili de risc pentru consumul de droguri la minori şi au identificat 17 cauze potenţiale care reflectă cele patru domenii generale, descrise în tabelul 1.

Deşi Kawkins în 1992 nu menţionează acest lucru, cu siguranţă că cel mai bun indicator al comportamentului viitor este comportamentul trecut. De aceea, cel mai bun indicator al consumului prezent de drog este consumul trecut. Influenţele celor din jur (furnizarea drogului, atitudini care încurajează consumul) sunt în general văzute ca secundare faţă de experienţa anterioară în consumul de droguri. Un alt factor evident legat de iniţierea în consumul de droguri este vârsta adolescentului. Riscul acestei iniţieri ajunge maximal spre mijiocul adolescenţei, descrescând după aceea. Tutunul apare cel mai devreme, urmat de posibilitatea consumării de alcool, marijuana şi substanţe psihedelice.

Consumul iniţial de cocaină apare în mod obişnuit la începutul maturităţii, dar acest lucru ar putea fi în schimbare datorită apariţiei formei ieftine de cocaină, ce poate fi fumată (**crak**), mai tentantă şi uşor de găsit pentru adolescenţi. Kandel şi Yamagudi au demonstrat în 1993 că acest consum de crack-cocaină apare în general după consumul de droguri legale (alcool şi tutun), ca şi după marijuana. Aceste forme de consum pot varia dacă examinăm populaţii specifice şi omogene, cum ar fi membrii bandelor din oraşe.

Deşi unele tipuri de abuz de alcool şi droguri pot avea o subtensionare determinată genetic, totuşi în ce priveşte iniţierea în consumul de droguri şi calea spre abuz, s-a acordat mai multă atenţie factorilor de mediu, sociali şi psihologici. Cu toate că influenţele biologice (biogenetice), pot

afecta abuzul potenţial de droguri, ele sunt modelate şi modificate de alte atribute personale şi condiţii de mediu.

Tabel 1. Factori de risc pentru consumul de droguri

Domeniul	Factori de risc
Cultură şi societate	• legi favorabile consumului de droguri; • norme sociale favorabile consumului de droguri; • disponibilitatea drogurilor; • privaţiuni economice extreme; • dezorganizare în cartier;
Forţe interpersonale	• consum de droguri în familie şi de către părinţi; • atitudine pozitivă a familiei faţă de consumul de droguri; • slab management familial; • conflicte şi dezbinare în familie; • respingerea colegilor; • asocierea cu colegi consumatori de drog;
Domeniul psiho-comportamental	• comportament aberant timpuriu; • eşec şcolar; • dezinteres pentru şcoală; • înstrăinare; • atitudini rebele; • atitudine favorabilă consumului de droguri; • consum de droguri de la vârstă mică;
Domeniul biogenetic	• susceptibilitate moştenită la abuz de droguri; • vulnerabilitate psiho-fiziologică la efectele drogurilor.

Deşi ideea că atât **consumul de droguri, abuzul şi dependenţa** pot avea cauze diferite este mai veche în literatură, până nu de mult această problemă a fost prea puţin studiată sistematic. Această problemă vitală de cercetare a fost împiedicată de considerente politice de a nu face deosebire între consumul şi abuzul de droguri. Totuşi, mai mulţi cercetători au constatat că în cea mai mare parte consumul de droguri apare datorită influenţelor sociale, în timp ce abuzul de droguri este puternic legat de factori şi procese psihologice şi emoţionale.

Factori multipli de risc şi protecţie

Un evantai larg de factori se intrică în geneza şi întreţinerea comportamentelor de consum de droguri, dar nici unul nu poate fi socotit cauza principală a consumului sau abuzului de droguri, deoarece gama variabilelor ce duc la implicarea iniţială în consum este atât de largă. Opiniile mai recente asupra fenomenului au accentuat noţiunea de ***factori de risc,*** des folosită în epidemiologia medicală.

Aceşti factori de risc includ atribute de ***comportament, psihologice*** şi ***socio-familiale,*** precum şi ***neurobiologice,*** dintre care, cu certitudine unele sunt subtensionate genetic**.** Pare improbabil că un singur factor sau câţiva să fie identificaţi drept unici răspunzători pentru toate cazurile de consum de droguri. Se poate spune mai degrabă că implicarea în consumul de droguri în adolescenţă are cauze multiple. Cu cât cineva este expus la mai mulţi factori de risc, cu atât este mai probabilă posibilitatea că va folosi sau abuza de droguri. Expunerea la mai mulţi factori de risc duce şi la creşterea consumului de droguri în timp, implicând un real ***rol etiologic***. Această părere arată

că folosirea drogurilor este doar una din reacţiile posibile ce pot fi adaptate de individ pentru a face faţă unui număr sporit de condiţii de vulnerabilitate.

După Newcomb şi Felix Ortiz, factorii în acest sens sunt mai puţin importanţi decât acumularea de condiţii de vulnerabilitate în viaţa persoanei. Pe de altă parte există factori protectori care reduc posibilitatea şi nivelul consumului şi abuzului de droguri. Aceştia pot modera sau amortiza asocierea între factorii de risc şi consumul sau abuzul de droguri. Factorii protectori pot implica aspecte din mediu ca ***afecţiunea, mândria, personalitatea sau comportamentul*** insului ***(întăritori negativi), suportul familial şi colegial***, sau aspecte individuale: ***introversiune, auto-acceptare, grad scăzut de agresivitate***. De exemplu, Stacey a constatat că un grad înalt de auto-acceptare moderează relaţia între consumul de droguri puternice de către egali (colegi) şi consumul individual, fiind o relaţie strânsă între aceste două variabile la cei cu un grad înalt de auto-acceptare. La fel Wills, în 1992, constată că atât sprijinul comportamental sau axat pe probleme, cât şi cel emoţional, reduc asocierea dintre evenimentele majore negative şi consumul de substanţe psihotrope, faţă de cei cu sprijin emoţional şi instrumental scăzut.

Newcomb şi Felix Ortiz au testat şi efectele amortizoare ale factorilor protectori multipli asupra legăturii dintre factorii de risc şi consumul sau abuzul de droguri. S-au observat mai multe efecte intro-active semnificative, în special pentru drogurile ilegale. Constatările lui Newcomb şi Felix Ortiz ne furnizează un exemplu concret de influenţe multiple (fig.1, fig.2). Studiul lor s-a bazat pe date dintr-un studiu de lungă durată asupra consumului de droguri început în adolescenţa timpurie. Datele demonstrează clar corelaţia pozitivă între indicele factorilor de risc şi consumul de alcool şi corelaţiile negative între indicele factorilor protectori şi scara consumului de droguri.

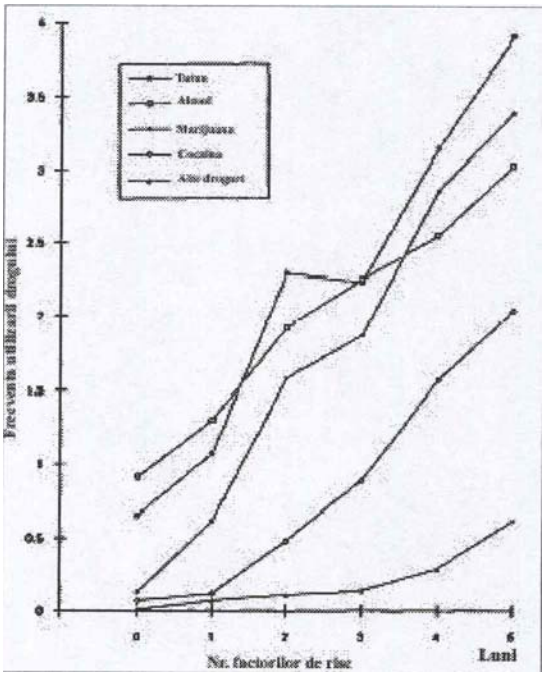


Fig. 1. Numărul factorilor de risc şi frecvenţa consumului de droguri în ultimele 6 luni.

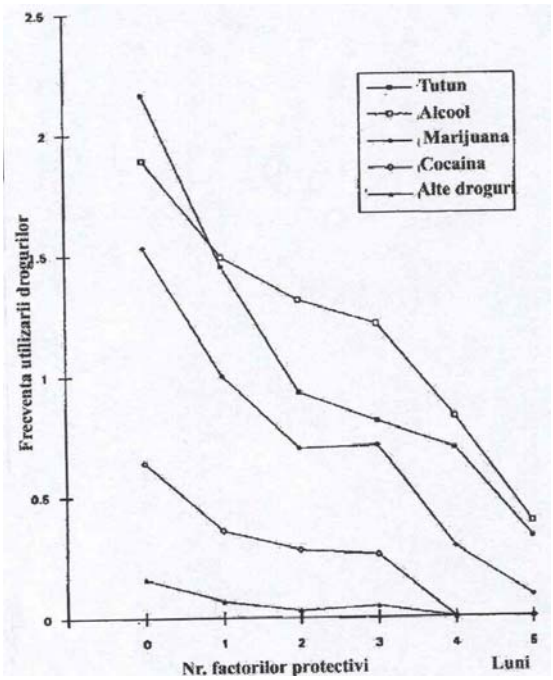


Fig. 2. Numărul factorilor protectori şi frecvenţa consumului de droguri în ultimele 6 luni.

O altă preocupare este cum se leagă aceşti doi indici de nivelele crescute de consum sau abuz de droguri. S-au calculat ratele de consum pentru tutun, alcool, marijuana, pentru fiecare nivel al factorilor de risc sau protector şi s-au transformat într-o rată a riscului. Rata de risc de 100 indică un grad mediu de abuz la toate drogurile. Aceste date arată o relaţie liniară între ratele de risc pentru

abuzul de droguri şi numărul factorilor de risc sau protectori, în paralel cu frecvenţa consumului de droguri. Interesant de observat este vulnerabilitatea atât la tutun cât şi la abuzul de marijuana la nivelul înalt de risc şi invers, ratele foarte scăzute de risc de abuzuri la nivele înalte de protecţie. Cei care sunt expuşi la 5 sau mai mulţi factori de risc sunt cam de 5 ori mai în pericol de a abuza de tutun decât media. Pe de altă parte, nici unul din cei cu peste 5 factori protectori nu abuzează de tutun şi sunt de 20 de ori mai feriţi de pericolul abuzului de marijuana.

O ultimă problemă implică rolul amortizator al factorilor de protecţie multiplă când există condiţii multiple de risc. Persoanele cu indici scăzuţi de risc au un consum de droguri ceva mai scăzut în combinaţie cu indici înalţi de protecţie, faţă de cei cu indici scăzuţi de protecţie. Pe de altă parte, cei cu risc mare au raportat consum mult mai mare de droguri dacă indicii de protecţie erau scăzuţi faţă de cei cu indici de protecţie mari. Deci factorii de protecţie pentru aceste două droguri sunt foarte importanţi pentru cei în pericol de a consuma droguri.

Problematica comportamentului adictiv

Consumul şi abuzul de droguri nu apar că evenimente izolate sau aspecte distincte ale comportamentului unei persoane. Ele sunt doar aspecte sau simptome ale unui grup de comportamente şi atitudini care formează un sindrom sau stil de viaţă al unei comportări cu probleme sau comportament deviant. Cercetările comportamentale au contribuit la înţelegerea multora din factorii implicaţi în abuzul de substanţe psihoactive începând cu iniţierea, menţinerea şi sistarea consumului, precum şi a mecanismelor implicate în recăderile şi alunecările ce jalonează, astfel de comportamente. Înainte de anii ‘60 credinţa generală, susţinută atât de profesionişti cât şi de laici, era că asemenea conduite de abuz ar fi fost cauzate de o psihopatologie subjacentă şi care ar fi putut fi studiată doar în cazul fiinţelor umane. Cercetările în domeniul comportamentului au profitat din plin de cunoştinţele acumulate referitoare la controlul comportamentelor apetitive ducând la elaborarea unor modele animale ale abuzului de droguri.

Cu toate că primele lucrări asupra comportamentelor de consum abuziv şi de auto-administrare de droguri prezumau că doar animalele deja dependente fizic la opiaţi ar putea fi condiţionate la astfel de conduite, a devenit rapid evident că atunci când drogurile erau făcute disponibile, animalele drog-native le consumau prompt şi în exces. Asemenea modele behavioriste au reprezentat contribuţii majore la înţelegerea proceselor răspunzatoare de instalarea dependenţei, permiţând cercetătorilor să studieze comportamentul de consum de droguri separăt de sechelele sale farmacologice şi să facă posibilă integrarea concluziilor extrase din alte discipline de cercetare (de exemplu din abordările farmacologice sau neuroştiinţe).

Modele comportamentale

Contribuţia majoră a cercetării behavioriste la studiul abuzului de droguri a constat în special în dezvoltarea modelului auto-administrării şi utilizarea acestuia pentru testarea fiabilităţii abuzului şi extinderea înţelegerii noastre în legătură cu adicţiile. Acest model de bază a fost completat cu altele bazate pe principiile învăţării şi condiţionării cum ar fi ***discriminarea drogurilor***; raportul între uzajul de drog şi variabilele ce controlează acest uzaj (***economia comportamentală***); natura stadiilor de tranziţie în abuzul de droguri ***(iniţiere, abstinenţă, sevraj)***, ***stări motivaţionale*** (de ex. motivarea motivării) şi rolurile toleranţei şi dependenţei fizice în comportamentul de căutare compulsivă a drogului.

Modelul autoadministrării de drog

Modelul autoadministrării de droguri se bazează, pe principiul învăţării conform căruia comportamentul este menţinut prin consecinţele sale numite ***întăritori*** (“reinforcers”). Animalele de

laborator (fiinţe umane şi non-umane) vor munci să primească o gamă de droguri diferite, administrate oral, intramuscular sau intravenos, prin fumare sau insuflare. În acest model, animalul de laborator, va executa o anumită sarcină cum ar fi apăsarea unui levier pentru a declanşa administrarea unui drog (de ex. prin intermediul unei sonde parenterale sau a unei soluţii orale). În general, aceste droguri ce menţin comportamentul de auto-administrare sunt droguri consumate abuziv şi de oameni (ex. cocaină, heroină, nicotină, alcool), iar cele care sunt evitate de aceştia (ex. antipsihoticele) sunt evitate de asemeni şi de fiinţele non-umane.

Aceste rezultate sunt replicabile virtualmente la orice specie testată cu modelul acesta şi cu căi diferite de administrare. Asemenea date aduc în discuţie explicaţia tradiţională a abuzului de droguri cum ar fi psihopatologia sau diferite deprivări sociale. Acest model permite de asemeni cercetătorilor behaviorişti, să controleze antecedentele şi condiţiile de mediu curente, deci este vorba de interacţiunea dintre efectele farmacologice ale drogului, cu istoricul trecut şi condiţiile de mediu curente, care va determina dacă testarea unui drog cu potenţial de abuz va continua cu o utilizare persistentă sau cu un abuz. Acest model subliniază importanţa unei confluenţe de variabile în comportamentul de consum abuziv de droguri şi lărgeşte înţelegerea clinicienilor a variaţilor factori cauzali care pot fi implicaţi în consumul de droguri.

Discriminarea drogurilor

Paradigma discriminării drogului este considerată un model al efectelor subiective ale drogurilor la fiinţele umane. În această paradigmă, subiecţii cercetării sunt antrenaţi să răspundă diferit la drogurile testate (de ex. drog versus placebo sau drog versus alt drog). De exemplu, un subiect poate fi antrenat să apese levierul din stânga după o doză de amfetamină şi levierul din dreapta după o doză de placebo. După training, subiecţii din studiu (umani sau non-umani) vor răspunde diferit la drog sau la placebo, sau vor realiza comparaţii între droguri permiţând concluzii asupra similarităţii farmacologice şi comportamentale, funcţie de maniera în care subiectul antrenat răspunde la stimul.

Modele animale ale dependenţei de droguri

Dependenţa de drog a fost de asemeni modelată pe animale de laborator. Dependenţa la droguri (sau adicţia), este caracterizată atât în *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* cât şi în *International Classification of Diseases* că un comportament de căutare a drogurilor, care implică uzajul compulsiv a unor doze crescute din unul sau mai multe droguri fără nici un fel de recomandare clară medicală. Dependenţa este acompaniată, de regulă, de toleranţă şi sevraj; medicii confundă adesea prezenţa unui ***sindrom de sevraj*** (adică ***dependenţă fizică***) cu ***autoadministrarea compulsivă*** a drogului, care face parte din sindromul de ***dependenţă comportamentală***. Au fost dezvoltate modele în care animalele au fost menţinute pe un drog specific de abuz (de ex. opiacee) pentru o anumită perioadă de timp atât prin auto-administrare cât şi prin administrare experimentală şi apoi au fost observate pentru înregistrarea efectelor întreruperii abrupte a administrării drogului.

Manipulările ce utilizează modelele animale ale dependenţei au furnizat informaţii despre relaţia dintre administrarea repetată şi toxicitate precum şi probabilitatea că drogul să fie luat în continuare în viitor.

Învăţare şi condiţionare

O contribuţie majoră la cercetările comportamentale a reprezentat-o înţelegerea modalităţilor în care principiile de bază ale învăţării şi condiţionării pot fi utilizte pentru modificarea comportamentului de auto-administrare de droguri. Aceste principii au fost definite cu

precizie astfel încât pot fi studiate şi reproduse în diferite condiţii şi la specii variate. De exemplu, cercetările în domeniul expectanţei la efectul drogurilor, sugerează că atât credinţele cât şi atitudinile învăţate pot servi că factori de risc în iniţierea consumului de droguri. Cercetări suplimentare, epidemiologice subliniază importanţa modelajului şi atitudinilor sociale că având un puternic impact asupra consumului şi abuzului de droguri. Cercetările asupra învăţării şi condiţionării au condus la modele de tratament pentru dependenţii de drog, inclusiv prevenţia recăderilor, reîntărirea comunitară, şi a tehnicilor focalizate cum ar fi antrenarea extincţiei, trainingul relaxării, gestiunea contingenţei şi formarea competenţelor de muncă. Două intervenţii behavioriste bine studiate sunt luate în discuţie: gestiunea contingenţei şi prevenirea recăderilor.

Cercetările în domeniul gestionării contingenţei se bazează pe faptul că, deşi drogurile sunt reîntăritori foarte puternici, există şi reîntăritori non-droguri ce pot rivaliza cu utilizarea de droguri. Manipularea ambientalului poate schimba centrul de greutate către sau împotriva reîntăririi efectului drogului. În laborator, maimuţele vor prefera zaharina fenciclidinei, dacă vor trebui să depună un efort serios pentru a obţine drogul.

Cercetările cu subiecţi umani utilizatori de cocaină vor prefera banii sau jetoanele, drogului în condiţiile în care vor întâlni reîntăritori alternativi disponibili de calitate şi în cantitatea adecvată. În plus, reîntărirea directă a abstinenţei faţă de drog poate fi efectivă în programele de menţinere pe metadonă şi consumul de droguri poate fi redus considerabil când alternative atractive (comodităţi şi activităţi recreaţionale) sunt furnizate în schimbul abstinenţei.

Cercetările în domeniul prevenirii recăderilor combină deasemeni abordările cognitive cu cele comportamentale. Analiza behavioristă a dependenţilor de droguri a demonstrat că învaţarea şi conditionarea (atât cea clasică cât şi cea operantă) joacă un rol important în iniţierea, menţinerea, sistarea consumului şi recăderea la consumul de droguri. Cercetări mai vechi pe şobolani şi la oameni au arătat că semnele de abstinenţă pot deveni condiţionate clasic la condiţiile specifice din mediul ambiental în care sevrajul s-a produs în trecut. Deci, dacă anterior, o persoană dependentă de opiaţi rămâne abstinentă o lunga perioadă de timp, condiţiile de mediu specifice pot declanşa simptome de sevraj la opiacee, care la rândul lor pot motiva o recădere. Acest efect a fost modelat în laborator unde maimuţe Rhesus, dependenţe în trecut de morfină, au arătat semne clare de dependenţă fizică şi recăderi în prezenţa stimulilor care în trecut semnalau sevrajul de opiacee.

Sevrajul la opiacee condiţionat şi craving-ul (foamea de drog) au fost de asemeni demonstrate experimental la oameni. Deşi Wikler în 1973, a observat că sevrajul condiţional joacă un rol substanţial în recăderea faţă de opiacee la ani buni după ce persoana dependentă a încetat consumul, rolul răspunsului condiţionat în recăderile produse înafara condiţiilor de laborator nu este încă clarificat.

Administrare de droguri şi sevraj

O paletă de studii behavioriste a fost utilizată pentru a caracteriza şi cota efectele dăunatoare posibile ale administrării de droguri şi sevrajului, atât pentru drogurile licite cât şi ilicite, fiind utilă în dezvoltarea politicii directoare. De exemplu, în timp ce fumatul a fost asociat multă vreme cu sporirea vigilităţii, performanţe susţinute în şituaţii de oboseală şi creşterea performanţei cognitive, inşii dependenţi resimt o scădere a performanţelor provenind din sevrajul la nicotină. Aceste scăderi sunt rapid înlăturate de readministrarea de tutun sau alte forme de nicotină de uz medical aprobat, cum ar fi guma de mestecat cu nicotină sau plasturi cu nicotină. Caracteristicile cursului şi timing-ul acestei deteriorări comportamentale s-a dovedit critică în a determina managementul dependenţei la nicotină a piloţilor de linie. Câtă vreme scăderea performanţelor nu apare decât la aproximativ patru ore de la ultima ţigara fumată, prohibiţia de a fuma pentru piloţi se presupune că nu ar afecta performanţele lor de zbor timp de două ore sau mai puţin şi comportamental de pilotaj neîntrerupt poate fi susţinut prin medicamente ce eliberează nicotina, în absenţa tutunului. Aceste concluzii

subliniază maniera de cercetare pentru alte droguri de abuz în care efecte asemănătoare pot cauza o repugnanţă faţă de încetarea consumului.

Motivaţia în modularea consumului de droguri

Cercetarea comportamentală a relevat complexitatea comportamentului de consum de droguri şi a arătat în ce masură condiţiile în care drogurile sunt utilizate pot fi la fel de puternice în motivarea consumului de droguri că şi drogul însuşi. S-a observat că până şi stimulii toxici în mediul ambiental vor servi că reîntăritori şi vor conduce la auto-administrarea de droguri. Deci, conceptul de motivaţie - de ce utilizează oamenii droguri - este mai complicat decât s-a crezut iniţial şi poate include comportamente adjunctive, reîntăritori non-droguri, comportamente apetitive şi singură prima doza.

Comportamentele adjunctive

Cu toate că abuzul de droguri este descris frecvent că o consecinţă directă a expunerii la un drog cu potenţial de abuz, marea majoritate a indivizilor care experimentează cu asemenea droguri nu devin persoane dependente. Efectele intrinseci produse de unele droguri (adică efectele lor fiziologice şi subiective) pot servi că factori motivanţi pentru abuzul de drog, dar mai există o altă cale, mai puţin directă, cu toate acestea mai puternică, prin care drogurile pot dobândi controlul asupra vieţii unei persoane. Consumul de drog se poate dezvolta, că un adjunctiv la un alt comportament puternic motivat, când acest comportament devine blocat intermitent sau nu se poate desfăşura complet. În condiţii de astfel de blocaje acea persoană se poate orienta spre comportamentul adjunctiv, ca o alternativă - una facilă, satisfăcătoare. În laborator, astfel de comportamente adjunctive excesive (de ex. consumul excesiv de apă, agresivitatea, mâncatul, fumatul) este relaţionat cu disponibilitatea intermitentă a unei importante comodităţi sau activităţi. Condiţiile, sau "generatorul program" în care astfel de comportamente devin excesive, este similar condiţiilor sociale sau/şi naturale din mediul ambiental, care furnizează ceea ce avem nevoie, dar numai în mici cantităţi şi cu momente de întârziere. Comportamentul adjunctiv generat, poate fi unul non-injurios (de ex. băutul apei), creativ (de ex. un hobby puternic), dar poate rezulta deasemeni în agresiune sau consum de droguri, funcţie de istoricul personal, competenţe şi alternative disponibile actuale. Abuzul de droguri poate surveni din condiţiile care produc deja excese comportamentale şi aceasta poate constitui una din condiţiile pentru care consumatorii de droguri au şi alte probleme comportamentale. Studiile asupra comportamentelor adjunctive indică faptul că abuzul de droguri poate proveni mai mult din condiţiile generatoare de mediu, împreună cu o lipsă sau fructificare redusă a altor oportunităţi, decât dintr-o atracţie intrinsecă pentru drogul responsabil de abuz. Aceste studii clarifică modalitatea în care drogurile pot deveni atât de atractive pentru o serie de inşi, iar comportamentele adictive atât de persistente în lumina problemelor pe care le cauzează pentru ei. Înţelegerea condiţiilor ce comportă programe limitate economic sau social ale întăririi şi, în consecinţă, pot produce şi susţine comportamentul adictiv, au implicaţii importante pentru design-ul strategiilor terapeutice şi de prevenire. Procedurile de cercetare ale comportamentelor adjunctive pot face şi oficiul de modele de oportunitate limitată în ecologia naturală.

Întăritorii alternativi

Utilizarea drogurilor are un efect evident asupra motivaţiei. Inşi care, în absenţa consumului de droguri, vor începe o carieră profesională, vor munci, vor susţine o familie, vor urma o traiectorie formativ - educativă şi se vor angaja în toate celelalte aspecte într-un stil de viaţă productiv, pot deveni totalmente implicaţi în comportamentul de căutare şi consum a drogului,

neglijând oricare alte activităţi în care şi-au găşit mai înainte gratificaţia. Cercetările comportamentale cu subiecţi umani se concentrează actualmente asupra înţelegerii cauzelor determinante a efectelor de întărire ale drogurilor într-un mediu ambiental în care întăritorii alternativi sunt disponibili. Cercetările asupra factorilor care controlează alegerea utilizării anumitor droguri se desfăşoară actualmente în laboratoare în care comportamentele multiple pot fi măsurate şi manipulate. O asemenea cercetarea a stabilit o serie din cauzele determinante ale opţiunii dintre droguri, şi între droguri şi întăritorii non-droguri. De exemplu, frecvenţa alegerii unui drog depinde de doză, ca şi de o serie de factori ambientali cum ar fi disponibilitatea unei opţiuni de non-drog, de apariţia simultană a unei consecinţe nefavorabile (de exemplu o descărcare electrică), sau condiţii crescute de răspuns pentru drog.

Cercetările efectuate cu subiecţi umani au dovedit că alegerea între cocaină şi întăritorii alternativi pot fi o analiză sensibilă pentru eficacitatea noilor medicamente. Problema se pune dacă un medicament specific sporeşte probabilitatea ca consumatorii abuzivi de drog vor alege opţiunile non-drogului mai curând decât cele ale drogului, o chestiune mult mai aproape de ecologia normală a unei structuri de tratament.

Comportamente apetitive

Cercetările asupra altor comportamente apetitive pot fi direct adaptate pentru abuzul de droguri. De exemplu, studiile au demonstrat că privarea de hrană, poate creşte consumul de droguri, dar nu se cunoaşte dacă lucrul rămâne valabil şi în cazul privării de bani, factori sociali sau alte produse. Este foarte posibil că cercetările asupra unor tulburări cum este bulimia sau anorexia de exemplu să se dovedească direct adecvată pentru studiul abuzului de droguri: ele au topografîi asemănătoare, cu toate că actualmente nu există nici un fel de date care să indice că procesele fundamentale sunt şi ele asemănătoare.

Doza de început (“priming dose”)

Cercetările cu subiecţi non-umani au dovedit, în mai multe reprize, că o doză simplă (amorsă) dintr-un drog poate restabili răspusuri drog-întărire, chiar dacă un animal a încetat să răspundă la acel drog datorită sistării consumului. Acest fenomen este acuzat a se produce la fel de bine şi în cazul omului, constituind motivul pentru care majoritatea programelor de tratament al abuzului de droguri subliniază necesitatea abstinenţei totale. Studii recente au dovedit că subiecţii de studiu umani non-alcoolici, au ales o băutură, conţinând etanol în zilele în care au fost pretrataţi cu o băutură alcoolizată, dar nu au repetat această alegere în zilele în care primiseră un tratament prealabil cu placebo. Aceste observaţii susţin ipoteza potrivit căreia dozele de amorsaj ale unui drog pot restabili comportamentul de consum la cei care, actualmente nu caută sau nu consumă un drog.

Este posibil ca efectele de amorsare să nu fie specifice drogurilor, ci să reprezinte un fenomen mai general. De exemplu, subiecţi umani sătui, cărora li se oferă un aliment specific ca gratificaţie (ca premiu) vor alege să mănânce mai mult din alimentul respectiv dar nu şi din alte alimente (negratificante). Acest fenomen, în contextul teorii motivaţiei încurajante, sugerează că drogurile de abuz (în special heroina şi cocaina) produc efecte de motivaţie prin acţiune directă asupra SNC şi că administrarea lor are capacitatea să inducă motivarea (incitarea) de a le consuma. S-a sugerat că după utilizări repetate efectul încurajant condiţionat al unui drog poate imita activitatea sa neurală care poate declanşa comportamentul de consum de drog. Cercetările în acest sector au potenţialul de a furniza informaţii cu privire la substratul neural ce subtensionează motivaţia apetitivă fundamentală şi oferă oportunităţi cercetărilor comportamentale şi neurobiologice implicate în mecanismele recăderilor.

Craving-ul

Pacienţii care solicită tratament pentru dependenţa lor la droguri, au relatat senzaţii de craving care-i determină la continuarea consumului, în pofida hotărârii lor ferme de a rămâne

abstinenţi. Din perspectiva dependentului de droguri această motivaţie pentru continuarea utilizării este un obstacol major în calea abstinenţei. Specialiştii în tratamentul drogaţilor se referă la craving ca la un determinant important al succesului sau eşecului terapeutic. Cu toată importanţa clară a acestui concept dintr-o perspectivă descriptivă, el rămâne unul extrem de dificil de măsurat în laborator sau clinică, de o manieră semnificativă. Clinicienii încearcă să măsoare eficacitatea intervenţiilor terapeutice prin evaluarea modificărilor raportărilor de craving de către pacienţii lor.

Studiile ce au încercat să coreleze raportările de craving cu utilizarea reală a cocainei, într-un cadru de laborator, nu au furnizat nici un fel de concluzii utile. În anumite condiţii, utilizarea rămânea constantă în vreme ce craving-ul raportat diminua; în altele, utilizarea diminua în timp ce craving-ul rămânea neschimbat. O disociere asemănătoare a fost găsită la fumătorii de tutun: chewing-gum-ul cu nicotină a diminuat priza de tutun, dar măsurătorile craving-ului erau neschimbate. Studiile pe intoxicaţii cu heroină au constatat că craving-ul a crescut în condiţii de sevraj precipitat dar alegerea de auto-administrare de drog a individului era neschimbată. Craving-ul condiţionat a fost raportat la foştii intoxicaţi cu opiacee şi la foşti consumatori de cocaină în condiţiile prezenţei stimulilor asociaţi utilizării anterioare a drogului. Acest fenomen a fost utilizat pentru a examina efectele unor medicamente cu potenţial anti-craving. Raportări de craving ca răspuns la stimuli drog-conexi, au fost acompaniate de schimbări cruciale ale temperaturii cutanate, a rezistivităţii cutanate, a pulsului şi alte semne şi măsuri autonome. Recent, activarea specifică, a sistemului limbic a fost înregistrată utilizând oxigen-15-PET (positron emission tomography) ce măsura fluxul sangvin cerebral local. Cu toate că relaţia fenomenului de craving condiţional cu recăderile actuale este neclară, a fost posibil să se demonstreze un efect asupra comportamentului de consum de droguri la fumătorii nicotin-dependenţi. În 1995, Droungas şi colaboratorii au demonstrat că aluziile la fumat determină craving pentru tutun şi o latenţă scăzută pentru fumat, la fumătorii care nu ştiau că sunt observaţi. În contextul unei intervenţii în cursul tratamentului dependenţei la cocaină, raportările de craving în decursul primei săptămâni de tratament, s-au dovedit cu potenţial slab predictiv pentru rezultatele finale ale tratamentului şi schimbările craving-ului în decursul tratamentului au fost necorelabile cu succesul în abstinenţa la uzul de cocaină.

Datele colectate până în prezent sugerează că craving-ul şi probabilitatea crescută pentru coasumul abuziv de droguri ar putea fi ambele corelate cu alte variabile (de exemplu starea de sevraj, elemente din mediu asociate consumului de drog), dar cravingul nu este cauzal legat de un consum crescut de drog. De fapt, o serie de autori sugerează că utilizarea drogurilor ar putea fi mediată de procese diferite de cele care mediază craving-ul şi ca acesta poate reprezenta "bătălia" cognitivă ce continuă la dependentul de drog, legată de a căuta sau nu şi a lua sau a nu lua drogul faţă de care este dependent. Bazat pe aceste trăiri, a fost pus la punct un nou chestionar multi-item, care ar putea reflecta mai corect aspectul multidimensional a ceea ce consumatorii de droguri raportează, precum şi o mai bună previziune a rezultatelor tratamentelor comportamentale. Actualmente, cu toate că tentativele de a înţelege craving-ul pot fi importante din punct de vedere clinic, pare fără garanţie utilă a se utiliza craving-ul ca pe o măsură surogat a auto-administrării de droguri.

Pacienţii raportează frecvent craving-ul ca fiind asociat cu gânduri intense legate de drog şi utilizarea drogului. Modificarea sau ameliorarea acestor gânduri, deşi nu au ca rezultat abstinenţa, pot schimba atenţia şi concentrarea de la căutarea şi administrarea de drog, spre comportamente mai acceptabile care sunt în acord cu scopurile unui program de tratament. Din cauza credinţelor împărtăşite de pacienţi şi clinicieni că craving-ul are un impact important asupra recăderilor, acesta ar trebui să continue să fie studiat şi pe viitor.

O înţelegere a naturii craving-ului, ce este şi care este impactul său asupra comportamentului, reprezintă o ocazie importantă pentru cercetarea abuzului de droguri.

Violenţă şi agresivitate

Cu toate că drogurile ilicite (şi în mod particular cocaina) au fost asociate cu o creştere dramatică în violenţa din Statele Unite (de exemplu), este dificil să se atribuie cauzalitatea efectelor farmacologice ale drogurilor utilizate. Modelele animate au demonstrat că administrarea de cocaină sporeşte răspunsurile agresive, dar majoritatea datelor la oameni s-au bazat mai mult pe rezultate epidemiologice mai curând decât experimentale. Sursele morale implicate în geneza comportamentului violent sau agresiv, sunt formidabile şi este nevoie realmente de o creativitate considerabilă pentru a concepe modele moralmente acceptabile şi valide. Un asemenea model de laborator a demonstrat efecte diferenţiale legate de drogul testat. În acest model, fiecărui participant i se spune că fiecare apăsare-răspuns pe un levier îi aduce un anumit număr de puncte ce se pot echivala în bani în vreme ce răspunsul-apăsare pe un al doilea levier va sustrage un număr de puncte de la un alt participant dintr-o alta încăpere.

Persoana ce va oferi acest al doilea răspuns (agresiv) nu câştigă nici un punct prin această acţiune şi în fapt nici nu există o a doua persoană. Cu toate că modelul pare să aibă o validitate aparentă, nu a suferit testări riguroase pentru a verifica dacă el modelează comportamentul agresiv. Eforturi recente de a verifica modelul prin studierea prizonierilor găşiţi vinovaţi de crime violente sau non-violente sugerează că modelul indică diferente comportamentale între aceste două subpopulaţii. Cercetările continuă pentru dezvoltarea de modele de agresivitate la animale şi la oameni.

Vulnerabilitatea la utilizarea de droguri

Modelele animale ale abuzului de droguri au identificat factorii care facilitează procesul de dependenţă. De exemplu, încărcătura genetică şi diversele diferenţe în nivelul de activitate pot predicta vulnerabilitatea pentru utilizarea iterativă a drogurilor. Condiţiile ambientale cum ar fi lipsa de întăritori alternativi, accesul restrâns la hrană şi un istoric familial de droguri pot accelera debutul consumului de droguri. Studiile comportamentale pentru a delimita variabilile facilitante la animalele de laborator, pot conduce la programe bazate pe date vizând populaţiile umane cu risc crescut, făcând eforturile educaţionale şi de prevenire mai focalizate şi după toate probabilităţile mai eficace.

Cercetarea în domeniul etiologiei s-a concentrat asupra factorilor de risc cu pretenţia fundamentală că o anumită utilizare a drogurilor este patologică. Cu toate acestea una din concluziile izvorâte din cercetările pe modele animale de consum abuziv de droguri este aceea că drogurile servesc cu uşurinţă ca întăritori, iar condiţiile nu au nevoie să fie patologice pentru ca drogurile să fie auto-administrate repetat de către animalele de laborator. Cercetările în domeniul neurobiologiei încep să demonstreze că un comportament de administrare de droguri este unul controlat de mecanisme cerebrale, dezvoltate de-a lungul evoluţiei, pentru a asigura efectele de întărire al activităţilor esenţiale din punct de vedere biologic: mâncat, băut, reproducţie.

Implicarea acestor rezultate ale cercetărilor este aceea că, acolo unde ea nu se face din cauza unor influenţe compensatorii, utilizarea drogului va fi normală şi nu aberaţie. Această inferenţă, este poate puţin forţată, câtă vreme există diferenţe individuale între aceste sisteme cerebrale care contribuie la vulnerabilitatea insului pentru consumul de droguri, dar ea dirijează către un efort de cercetare în modelele de prevenire care ţin cont de fundamentele biologice împotriva cărora aceste eforturi se desfăşoară. De exemplu, o varietate de factori de risc ambientali pot afecta responsivitatea faţă de droguri, incluzând aici şi personalitatea, familia şi influenţa egalilor.

Cercetarea etiologică a identificat surse de interes pentru aceste sectoare, inclusiv chestiuni legate de asumarea riscurilor, impulsivitatea şi devianţa. Aceste sectoare au suscitat atenţia cercetătorilor behaviorişti, în alte contexte şi ar trebui să fie posibilă adaptarea acestor modele existente sau dezvoltarea unora noi cu pertinenţă directă cu abuzul şi dependenţa de droguri. O ipoteză etiologică care ar putea fi testată cu aceste modele este expectantă faţă de efectele drogului.

S-a prezumat că inşii învaţă despre efectele drogurilor direct sau din alte surse (de exemplu media, altele), creând o reţea de memorie (adică o expectanţă) care poate fi activată prin situaţii indirecte, conexe drogului. Aceste reţele dezvoltate cognitiv sunt asociate cu un drog sau droguri şi potenţial se pot schimba odată cu învăţarea de noi cunoştinţe. Utilizarea acestei construcţii are implicaţii importante pentru tratament, câtă vreme ea implică ca schimbările din domeniul cunoştinţelor să poată avea drept consecinţă schimbări în comportamentul de abuz de droguri. Puţine cercetări s-au efectuat în acest domeniu, cu cele mai multe concentrate actualmente pe utilizarea alcoolului şi paradigmele pentru aplicarea şi măsurarea acestor schimbări nu sunt încă bine dezvoltate. Cum rolul expectanţelor în dezvoltarea şi menţinerea consumului abuziv de drog este trasat cu mai multa claritate, o serie de proceduri pentru prevenirea sau schimbarea expectanţelor la efectele drogului pot fi foarte bine un aspect util a unei abordări comportamental cognitive mai generală în tratamentul abuzului de droguri.

Economia comportamentală

Modele de auto-administrare de droguri au fost dezvoltate pentru a furniza analize de fineţe ale influenţei dinamice în rândul variabilelor. Un exemplu îl reprezintă aplicarea economiei comportamentale, care se concentrează asupra teoriei conceptelor de cerere de consum. Această abordare furnizează o manieră de înţelegere a raportului dintre consum (adică utilizarea sau autogestiunea drogului) şi variabile cum sunt cea a preţului, venitului şi caracteristicile produsului de consumat. Utilitatea acestei abordări provine din capacitatea ei de a integra efectele unor variabile independenţe multiple (de exemplu, preţul unitar şi condiţiile în care subiectul alege întăritorii) într-un simplu termen - elasticitatea cererii - care poate fi utilizată pentru a înţelege mai bine consecinţele diferitelor tratamente.

Utilizarea de droguri survine în contextul multiplelor interacţiuni şi concurenţe dintre întăritori. Unii sunt direct legaţi, pentru că consumul unuia duce la consumul celuilat (de ex. ţigareta şi alcoolul), în timp ce alţii se găsesc într-o condiţionare inversă (de exemplu, participarea la anumite activităţi religioase şi consumul de droguri). S-a presupus în general că furnizarea către indivizi, în special copii şi adolescenţi, de surse alternative de întărire, va duce la diminuarea utilizării de drog. Analiza economiei comportamentale poate utiliza conceptul elasticităţii preţului încrucişat pentru a măsura cu precizie în ce măsură fiecare întăritor acţionează ca un substitut (o alternativă, viabilă) pentru..., ca un complement (un instigator) la..., sau este independent (ineficace) de cel cu care este comparat.

A da sens rapoartelor dintre întăritori calitativ diferiţi, definiţi aici drept nivel de răspuns de consum de drog la variaţiile de preţ, ne oferă posibilitatea de a sugera modalităţi concrete în care utilizarea drogurilor poate fi afectată la animale şi/sau oameni. Conceptele de elasticitate şi de elesticitate încrucişată cât şi metodele comportamentale care au fost dezvoltate pentru a studia consumul de drog din această perspectivă pot fi, de asemeni utilizate în dezvoltarea de medicamente.

Utilizarea economiei comportamentului ar putea furniza informaţii despre măsura în care o medicaţie specifică, în adiţie directă cu diminuarea consumului de droguri, creşte deasemeni sensibilitatea la alţi factori din schema de tratament (de exemplu, consilierea). Oportunitatea evaluării de noi medicamente potenţiale prin utilizarea acestei abordări conceptuale, precum şi măsurarea obiectivă a autogestionării drogului, creşte utilitatea analizelor de laborator şi le transformă în proceduri de screening de valoare inestimabilă înaintea utilizării unor trialuri clinice necontrolabile şi costisitoare.

Neurofiziologia şi neurofarmacologia comportamentului adictiv

În ultimii 20 de ani, cercetarea în domeniul abuzului de droguri a contribuit cu o cantitate impresionantă de date din domeniul neuroştiinţei, la întelegerea modalităţilor de funcţionare a creierului. Cercetările neuroştiinţifice asupra abuzului de droguri au împins limitele cunoaşterii în domeniul neurotransmiţătorilor şi a căilor neuronale şi a furnizat informaţii despre mecanismele cerebrale atât sub aspect normal cât şi patologic. Această informaţie tradusă în îngrijiri clinice a avut impact considerabil asupra altor discipline ştiinţifice.

Scopul cercetărilor neuroştiinţifice în aria consumului de droguri este de a determina modalităţile de acţiune ale drogurilor cu potenţial de abuz la nivel cerebral conducând la dependenţă şi de a determina substratul neural care îl face pe un individ fundamental vulnerabil la acţiunea unor asemenea substanţe, comparătiv cu alţii relativ rezistenţi. Cunoştinţele de acest gen pot avea un impact major asupra modalităţilor prin care abuzul şi dependenţa sunt abordate în clinica umană şi asupra modului cum sunt ele privite de către societatea noastră actuală. Cercetările din neuroştiinţă pot ajuta la fundamentarea cunoştinţelor din domeniul adicţiilor şi pot fumiza informaţii pentru dezvoltarea de medicamente mai eficace pentru tratarea dependenţei de droguri. Noile farmacoterapii ameliorează considerabil eficacitatea intervenţiilor psihosociale. Trebuieşte subliniat că este imposibil de prevăzut toate avantajele cercetărilor neuroştiinţei fundamentale din domeniul abuzului de droguri; multe din ele erau neaşteptate şi cu toate acestea au ameliorat fără dubiu sub toate aspectele sănătatea publică. Interfaţa între neurobiologia de bază şi neuroştiinţa aplicată de cercetare în domeniul abuzului de droguri a reprezentat o parte bogată şi fructuoasă a integrării numită ***neuroştiinţa integrativă.*** Cercetarea din domeniul abuzului de droguri a contribuit la numeroase descoperiri în neuroendocrinologie şi neurobiologia stresului inclusiv la descoperirea neuropeptidelor opioide şi neurotransmiţătorii implicaţi în stres, mecanismele biochimice ale controlului hormonilor implicaţi în stres etc., sau a avut un impact major într-o serie de discipline conexe cum ar fi biologia moleculară, neurobiologia comportamentului emoţional, neurobiologia funcţiilor cognitive, în efortul de a înţelege fenomenele complexe asociate unei evoluţii adictive a drogului.

Bazele neurofiziologice ale comportamentului adictiv. Date actuale acumulate

Transportul de dopamină.

În afară de a se dovedi o unealtă utilă în investigarea bazelor mecanismelor comportamentului ce fundamentează consumul abuziv de droguri, modelele autoadministrării de droguri au furnizat bazele pentru cercetarea în multe alte domenii ale abuzului de droguri. De exemplu, s-a demonstrat că există o corelaţie pozitivă semnificativă între potenţa cocainei (şi alte stimulante) ca blocanţi ai recaptării dopaminei şi capacitatea lor de a menţine comportamentul de auto-administrare, cu toate că aceasta nu este valabilă pentru norepinefrină şi serotonină. Aceste descoperiri sugerează că acţiunea cocainei la nivelul situsurilor de legare şi care conduce la blocada recaptării dopaminei mediază efectele care contribuie la abuz.

Neurofiziologii au profitat de aceste modele pentru a investiga situsurile cerebrale care mediază efectele de reîntărire şi de instalare a dependenţei, ale morfinei, contribuţia sistemului dopaminergic la reîntărirea la drog şi ariile cerebrale activate de droguri specifice. Geneticienii au utilizat această tehnologie pentru a evalua ereditatea abuzului de droguri; de aceiaşi manieră neurochimiştii au examinat corelaţii comportamentale specifice în acest model.

Aminoacizii excitatori.

Cercetările pe fenciclidină (PCP) constituie un bun exemplu de modul în care studiile comportamentale furnizează date utile în înţelegerea bazelor neurologice ale învăţării şi memoriei, ca şi la dezvoltarea unor noi strategii medicamentoase. La începutul anilor ‘70, introducerea PCP ca

un drog de abuz a fost urmată de recunoaşterea imediată a potenţialului ei devastator mai puternic şi diferit de al altor halucinogene. Studiile iniţiale au evaluat acest drog şi analogii săi în auto-administrare şi în paradigma discriminării drogului. A devenit evident că PCP era un antagonist noncompetitiv al receptorilor NMDA (N Methyl D-Aspartat). Din acel moment, PCP a devenit un instrument de cercetare important pentru a înţelege rolul jucat de acizii aminaţi excitatori în neurotransmisie, iniţial cel jucat de glutamat în controlul unei varietăţi de comportamente şi în patofiziologia morţii neuronale.

Cercetările curente în aceste domenii, au posibilitatea să conducă la noi strategii terapeutice medicamentoase pentru prevenirea neurotoxicităţii consecutive traumelor cerebrale. Ca urmare a dezvoltării uzului de antagonişti ai acizilor aminaţi excitatori, o sarcină importantă va fi aceea de a evita posibilităţile de consum abuziv (probabilitatea ca un drog să ajungă, să fie consumat abuziv) şi tulburările psihologice produse de PCP.

O dezvoltare pasionantă a cercetării, sugerează că acizii aminaţi excitatori pot juca un rol important în dezvoltarea toleranţei şi dependenţei de droguri cum ar fi opiacee, alcool şi stimulante. Este posibil ca cercetările să conducă la strategii complet noi, în domeniul tratamentului adicţiilor.

Dezvoltarea drogurilor terapeutice fără potenţial adictogen.

O îngrijorare majoră în dezvoltarea de noi medicamente psihotrope este de a maximaliza eficacitatea lor terapeutică concomitent cu reducerea riscurilor de abuz şi dependenţă. În anii ‘20, au fost căutaţi înlocuitori de morfină care să nu prezinte un risc crescut de abuz. Aceste cercetări au evaluat dependenţa fizică şi s-au focalizat pe sindromul de sevraj, colectând datele comportamentale şi fiziologice utilizând date obiective şi/sau auto-raportate. Lucrările în acest domeniu au condus la descoperiri importante, cum ar fi aceea că dependenţa fizică şi susceptibilitatea la abuz nu erau identice şi această susceptibilitate la abuz nu putea fi evaluată doar pe baza structurii chimice. Modelul auto-administrării de droguri continuă să furnizeze o analiză pentru evaluarea susceptibilităţii pentru abuz. Studiile de auto-administrare animale, au fost larg utilizate pentru predicţia susceptibilităţii de abuz pentru droguri noi şi fac parte din informaţiile furnizate către Food and Drug Administration (FDA), de către companiile farmaceutice, ca parte a dosarelor de solicitare a aprobării de noi droguri şi substanţe psihoactive, inclusiv cele destinate uzului psihiatric. În conformitate cu Controlled Substances Act (Public Law 91-513, October 27, 1970), un drog cu un potenţial de abuz, este plasat în unul din 5 tabele, în funcţie de magnitudinea potenţialului său de abuz (chiar dacă substanţa are utilizări medicale) şi amploarea la care abuzul fizic sau psihic poate conduce.

Medicamente pentru tratamentul abuzului de droguri.

Modelul auto-administrării de droguri a fost unul de importanţă majoră în cercetările pentru intervenţiile farmacologice potenţial utile în tratamentul persoanelor dependenţe de droguri. De exemplu, cercetări recente au demonstrat eficacitatea imunizării maimuţelor Rhesus cu un antigen care determină formarea de anticorpi ce limitează acţiunea morfinei administrată i.v. Nivelurile autoadministrării de heroină, au diminuat până aproape de zero la animalele imunizate, cu toate că toxicitatea procedurii limitează utilitatea sa la subiecţii umani. Alte cercetări utilizând tehnicile anticorpilor monoclonali, au raportat recent dezvoltarea unei enzime artificiale care inactivează cocaina prin scindarea sa în doi metaboliţi inactivi. Această tehnică este eficace în eprubetă, dar trebuie mai întâi testată pe non-umani, înainte de a se trece la testele pe oameni. Mai multe cercetari în domeniul promiţător al imuno-farmacoterapiei sunt rezumate într-un raport recent care descrie suprimarea activităţii locomotorii şi a comportamentului stereotip la şobolani după imunizarea activă cu un imunogen al cocainei. Acest răspuns era unul specific la cocaină şi nu se înregistra, de exemplu, după administrarea de amfetamine.

Administrarea de antagonişti sau imunizarea împotriva drogurilor specifice, deşi se dovedesc instrumente cu un potenţial important clar dovedit în arsenalul împotriva drogurilor, nu promit un succes mai mare decât naltrexona - antagonist opioid disponibil pentru tratamentul dependenţei la heroină. S-a demonstrat cu claritate că non-umanii trataţi cu naltrexonă, evidenţiază extincţia comportamentului lor adictiv la opiacee şi fiinţele umane, în condiţii de laborator, rezidenţiale, vor înceta şi ele să utilizeze heroina după tratamentul cu naltrexonă. Cu toate acestea, după părăşirea cadrului structurat al laboratorului, inşii recad, reluând consumul de heroină. Cu toate că studiile de laborator asupra naltrexonei cu subiecţi non-umani şi umani, demonstrează utilitatea modelului auto-administrarii de droguri în estimarea iniţială a utilităţii unui nou medicament, modelul nu ţine cont de o evaluare a factorilor contextuali (sociali şi de mediu) care ar putea afecta în ultimă instanţă comportamentul adictiv. Este deci nevoie de modele behavioriste care modelează comportamentele complexe (de ex. studii ce oferă posibilitatea de a alege naltrexona pentru utilizatorii de heroină şi explorează gama de condiţii în care este luată). Studiile care se concentrează asupra complianţei tind să devina din ce în ce mai importante deoarece medicamentele cele mai eficiente sunt inutile dacă pacientul nu le ia.

Institutul Naţional al Abuzului de Droguri (NIDA), în Programul de Dezvoltare al Medicamentelor, se bazează pe modelele de autoadministrare şi pe modelele de discriminare ale drogurilor, pentru evaluările preclinice de noi medicamente. Naltrexona acţionează ca blocant sau reversează efectele opioizilor *mu* cum ar fi heroina. Pacienţii care iau naltrexonă nu mai resimt efectele heroinei şi în consecinţă efectele pozitive ale reîntăririi sunt reduse sau eliminate. Naltrexona s-a dovedit foarte utilă la pacienţii dependenţi foarte motivaţi, care au un risc socio-economic ridicat, sau un alt risc asociat cu recăderea. Modelele animale ale auto-administrării (versus modelele umane) au mai multe avantaje în cercetările vizând dezvoltarea de noi medicamente. De exemplu, drogurile care nu sunt aprobate pentru uzul uman, pot fi evaluate; efectele noilor medicamente pot fi evaluate cantitativ în condiţii experimentale controlate; factorii sociali cum ar fi presiunea grupului de egali sau expectanţei nu mai complică interpretarea datelor şi o măsurare exactă a liniei de bază a dozelor zilnice şi pattern-urile autoadministrarii de drog pot fi determinate înainte, în timpul şi după administrarea tratamentului medicamentos.

Neurotransmisia şi neurotransmiţătorii

Creierul uman este compus dintr-un număr enorm de neuroni, evaluat ca variind de la aproximativ 10 miliarde la 10 bilioane, neuroni care sunt organizaţi de o aşa manieră încât comunică intricat şi specific unii cu alţii (transmisie sinaptică). Un singur neuron poate să posede până la cateva mii de terminale ale axonului, şi de maniera aceasta să comunice cu alţi câţiva mii de neuroni. Creierul utilizează un proces biochimic de neurotransmisie pentru a transfera informaţia la nivelul sinapsei. Orice drog cu potenţial adictiv, reacţionează reciproc, iniţial cu receptorul sau proteina transportoare de recaptare. De exemplu, opiaceele activează receptorii opioizi şi cocaina inhibă proteina recaptoare pentru transmiţătorii monoaminergici (ce includ dopamina, norepinefrina şi serotonina). Acest efect iniţial, conduce la alterări ale nivelurilor neurotransmiţătorilor specifici, sau la stări diferite de activare ale neurotransmiţătorilor specifici în creier. De exemplu, activarea opiacee a receptorilor opioizi duce la stimularea proteinei G inhibitoare şi a celor înrudite. Aceasta la rândul său conduce la activarea canalelor de K+ şi inhibiţia celor de Ca2+. Ambele sunt acţiuni inhibitorii, deoarece cu cât K+ părăseşte celula, cu atât mai puţin Ca2+ pătrunde înăuntru. Deci, proprietăţile electrice ale neuronilor ţintă sunt afectate relativ rapid de către opiacee. Stimularea proteinei G inhibitoare duce deasemeni la inhibarea adenilciclazei, iar scăderea nivelului de Ca2+ intracelular, scade fosforilarea celulară a proteinelor Ca2+ - dependente, în cascadă, alterând activitatea canalelor ionice suplimentare. Aceste efecte, împreună cu schimbările survenite în multe alte procese neuronale, la nivelul neuronilor ţintă contribuie şi mai mult la efectele acute ale

opiaceelor. Suma tuturor acestor modificări, după toate aparenţele, declanşează, efectele pe termen lung ale drogului care eventual, conduc la abuz, dependenţă, toleranţă şi sevraj.

Tabel 2. Efectele acute ale drogurilor asupra neurotransmiţătorilor

Drog	Acţiune
Opiaţi	Agonişti ai receptorilor opioizi
Cocaină	Inhibă transportorii recaptării monoaminei
Amfetamine	Stimulează descărcarea monoaminelor
Alcool	Facilitează funcţionarea receptorilor $GABA_A$ şi inhibă funcţionarea receptorilor glutamat N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) [1]
Nicotina	Agonist al receptorilor nicotinici acetilcholinici
Canabinoizi	Agonişti ai receptorilor cannabinoizi[2]
Halucinogene	Agonişti parţiali ai receptorilor 5-HT2 serotoninici[3]
Phencyclidina (PCP)	Antagonişti ai receptorilor glutamat NMDA

[1] mecanismul prin care alcoolul produce aceste efecte nu a fost stabilit, dar nu pare să implice direct legarea alcoolului de receptori ca în cazul altor droguri înscrise în tabel. [2]deşi un receptor specific pentru canabinoizi a fost identincat în creier, ligandul endogen pentru acest receptor nu a fost identificat cu certitudine. [3] c5-Hydroxytryptamine-2.

Avansul considerabil în înţelegerea bazelor neurobiologice ale dependenţei de drog, din ultimii 25 de ani, începe să furnizeze o bază ştiinţifică solidă pentru tratamentul dependenţei de circuite ce au fost identificate ca mediind efectele de întărire a acţiunii drogurilor, denumite circuite de recompensă (fig.3).

Aceste circuite neuronale sunt compuse din neurotransmiţători chimici specifici şi includ sistemele dopaminergice din etajul cerebral mijiociu, sistemele de peptide ale opiaţilor endogeni şi o serie de alţi neurotransmiţători cum ar fi serotonina, GABA şi glutamatul. Aceste sisteme par să sufere modificări pe parcursul dezvoltării dependenţei şi par să rămână sensibile faţă de perturbaţii ulterioare.

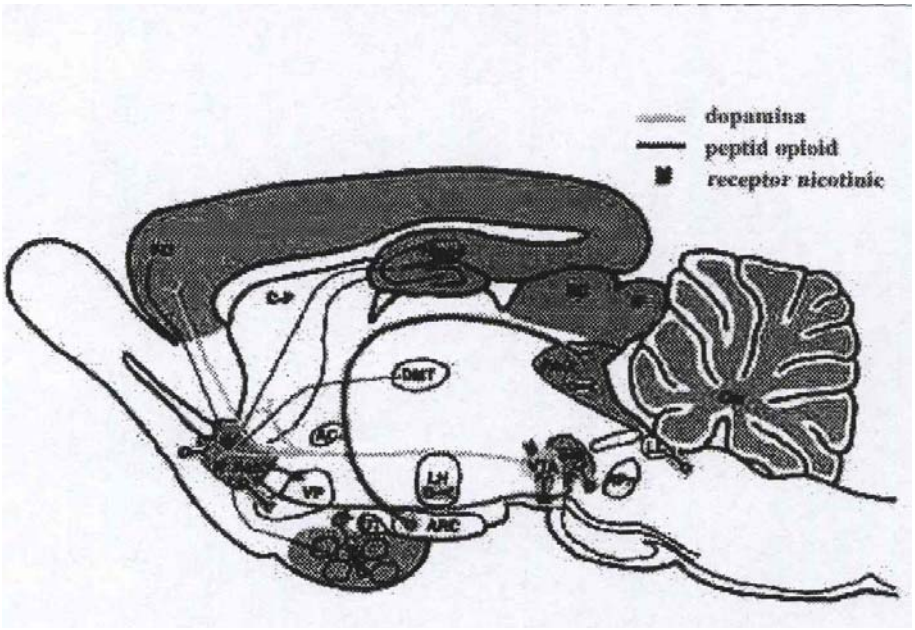


Fig.3 Secţiune sagitală prin creierul de şobolan, ilustrând circuitele neuronale de recompensă la drog (cocaină, amfetamine, opiaţi şi alcool). AC: comisura anterioară; NAcc: nucleus accumbens; VTA: aria tegmentală ventrală; AMG: amigdala; Cer: cerebelum; DMT: talamusul dorso-median; FC: cortexul frontal; Hippo: hipocampus; LC: locus coeruleus; C-P: caudat-putamen; LH: hipotalamus lateral; OT: tract olfactiv; PAG: st. periapeductală cenuşie; SNr: substanţa nigra pars reticulala; VF: nucleul ventral pallidum (după Koob, 1992).

Studii celulare au identificat modificări specifice în funcţionarea diferitelor compozante ale sistemului de circuite de recompensă au început să furnizeze un cadru pentru schimbările adaptative la neuronii care sunt asociaţi cu sevrajul şi sensibilizarea. Studii moleculare au identificat nu numai receptorii pentru neurotransmiţătorii specifici precum şi subclasele de receptori importanţi pentru a media aceste acţiuni de întărire, dar au şi început sa furnizeze o bază moleculară pentru plasticitatea pe termen lung asociată cu recăderile şi vulnerabilitatea.

Diferenţe individuale

Este clar prezumat că inşii diferă în privinţa predilecţiei lor pentru dependenţa faţă de droguri. Acest lucru a fost demonstrat în studii epidemiologice pentru alcoolism, dar rămâne în mare măsură nedovedit pentru celelalte dezordini responsabile de dependenţă. Cu toate acestea, exista o evidenţă, crescândă în legătură cu diferenţele individuale ale sensibilităţii faţă de abuzul de droguri la animalele de laborator.

Factori genetici

Şoarecii şi şobolanii de laborator care aveau o ereditate semnificativ încărcată, au evidenţiat în mod clar răspunsuri comportamentale evident diferenţiate faţă de unul sau altul din drogurile de abuz. Aceste diferenţe de răspuns au fost demonstrate pe numeroase studii de evaluare/măsurare comportamentale inclusiv pentru activităţile locomotorii şi sensibilizare, dependenţă fizică, auto-administrare de droguri, preferinţă de loc condiţionată şi stimularea recompensei cerebrale. Aceste observaţii sugerează că după toate probabilităţile există determinanţi genetici ale diverselor aspecte ale acţiunii drogului, inclusiv întărirea la drog.

Cercetătorii au observat deasemeni că şoarecii şi şobolanii având o încărcătură genetică semnificativă, diferă nu doar în răspunsurile acute la drogurile de abuz, ci şi în răspunsul faţă de expunerea repetată la drog, indicând că diferenţele farmacodinamice pot consta în parte, în nivelul de expresie al genelor.

Factori de mediu

În modelările pe animale, factorii de mediu ambientali contribuie deasemeni la modularea răspunsului unui individ faţă de drogurile de abuz. Mai întâi, expunerea la un drog de abuz, ea însăşi, influenţează răspunsurile subsecvente ale unui animal faţă de drog, inclusiv efectele de întărire ale acestuia. În al doilea rand, celalalte tipuri de factori de mediu au fost dovedite ca influenţând răspunsul unui animal faţă de un drog de abuz. Un exemplu proeminent este cel al stresului care poate accentua efectele de întărire şi locomotorii ale mai multor tipuri de droguri de abuz, inclusiv cocaina şi alte stimulante, opiacee şi alcool. Efectele stresului ar putea fi mediate, cel puţin în parte, pe calea sistemelor implicate în răspunsul la stres cum ar fi axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, ce este cunoscută ca fiind activată în stres, sau sistemele extratalamice, din cauza că mediatorilor acestor sisteme, inclusiv factorul eliberator de corticotropină (CRF) şi glucocorticoizi alterează efectele de întărire şi cele locomotorii induse de drog.

Aceste date au relevanţă în cadrul clinic pentru tratamentul dependenţei faţă de drog, câtă vreme expunerea continuă la factorii din mediu, creşte riscul individual pentru abuzul şi dependenţa faţă de un drog. Desigur, mai multe date sunt necesare în acest domeniu.

Interacţiuni genetică - mediu ambiental

O modalitate de a înţelege aceste observaţii, este aceea că genele determină potenţialul de răspuns la acţiunea unui drog de abuz, în vreme ce factorii de mediu modelează acest potenţial genetic. Aceasta este expunerea la mediu (ex. un drog sau stres), ce alterează creierul în maniere diferite funcţie de şablonul genetic al creierului. Expunerea la factori de mediu deosebit de puternici (ex. niveluri crescute de droguri de abuz) poate conduce la acelaşi tip de schimbări la nivelul creierului, în pofida diferenţelor genetice.

Împreună, factorii genetici şi de mediu se combină, pentru a seta răspunsurile unui individ faţă de drogurile de abuz. Identificarea factorilor genetici şi cei specifici de mediu, care influienţează acţiunile drogurilor de abuz, la modelele animal, poate furniza o perspectivă interioară asupra tipurilor de factori genetici ce contribuie la vulnerabilitatea unui individ pentru dependenţa faţă de drog la oameni.

Substratul neuronal al abuzului de drog

Substratul neuronal al mecanismelor de întărire

Un sistem multi-neurotransmiţător complex ce porneşte de la nivelul sistemului limbic, către nucleul accumbens, este considerat a fi implicat în circuitele stimulării recompensei psihomotorii. Proiecţiile sistemului dopaminergic mezocorticolimbic la rândul lor sunt considerate a reprezenta un substrat critic în activarea sistemului de recompensă psihomotorie. Sistemul porneşte de la nivelul grupului celular A10 din aria tegmentală ventrală şi trimite proiecţii la nivelul nucleului accumbens, tuberculului olfactiv şi nucleului striatal ventral din sistemul caudat-putamen. Tot acest circuit multietajat complex care este conectat cu circuitele prefrontale şi frontale a fost de multă vreme asociat cu fenomenele de întărire şi de recompensă. Stimularea electrică prin intermediul de electrozi implantaţi la nivelul acesta este considerată agreabilă şi recompensantă deoarece animalele vor executa anumite sarcini în repetate rânduri (de exemplu apăsarea unui levier) pentru a declanşa stimularea (autostimulare). Nivelurile-prag pentru această autostimulare cerebrală sunt coborate pentru drogurile de abuz, sugerând că ele ,,sensibilizează" sistemul de recompensă cerebrală. Datele recente care explorează bazele neurobiologice ale întăririi efectelor pozitive ale drogurilor de abuz, s-au concentrat asupra sistemului de neuromediatori specifici care compun sistemul de recompensă la nivelul etajului medio-cerebral.

Stimulenţii psihomotori cum ar fi cocaina şi amfetaminele, par să depindă de o creştere a eliberării de dopamină la nivelul ***sistemului mezolimbic dopaminergic***. Acest sistem îşi are celulele de origine la nivelul ***ariei tegmentale ventrale*** şi trimite fascicule către ***nucleul accumbens, tuberculii olfactivi, amigdală şi cortexul prefrontal.***

Cocaina este presupusă a acţiona prin blocarea recaptării dopaminei, prin cuplarea cu o proteină specifică, transportoare de dopamină implicată în mecanismul de recaptare. Amfetaminele, în egală măsură, cresc nivelul de dopamină prin creşterea eliberării şi blocarea recaptării. Trei din cinci subtipuri de receptori dopaminici clonaţi au fost implicaţi în acţiunea de întărire a cocainei.

Drogurile opiacee se leagă de receptorii opioizi pentru a-şi produce efectele lor de întărire. Trei subtipuri cunoscute de receptori au fost clonate până la ora actuală: μ, δ şi κ. Receptorii μ par să fie cei mai importanţi pentru producerea efectelor de întărire la heroină şi morfină, şi cele mai importante situsuri cerebrale pentru aceste efecte de întărire par să fie localizate la nivelul ariei tegmentale ventrale şi nucleul accumbens. Opiaţii stimulează descărcarea de dopamină la nivelul ariilor terminale ale ***sistemului dopaminergic mezolimbic*** şi deasemeni par să aibă şi o acţiune dopamin-independenţă la nivelul zonei nucleului accumbens asupra sistemului neuronal ce recepţionează input-uri dopaminergice.

Etanolul şi alte hipnotice sedative au cert situsuri multiple de acţiune pentru efectele lor acute de întărire, care depind de facilitarea nerotransmisiei GABA-ergice, stimularea descărcării de dopamină la doze scăzute, activarea sistemului de opiaţi endogeni şi antagonism al neurotransmisiei serotoninergice şi glutamat-ergice. Localizarea exactă a acestor situsuri este încă în lucru, dar din nou pare să fie implicat sistemul dopaminergic mezolimbic şi conexiunile sale frontale şi bazale la nivel limbic şi amigdalian.

Nicotina este un antagonist direct al receptorilor acetilcolinici cerebrali, receptori care sunt abundent distribuiţi în creier. Auto-administrarea de nicotină este blocată de antagoniştii dopaminei şi antagoniştii peptidelor opioide şi ambii: antagoniştii nicotinici acetilcolinici şi antagoniştii opiacei s-au dovedit a precipita sindromul de sevraj la nicotină la rozătoare. Nicotina este deci

considerată ca activatoare a sistemului dopaminic mezolimbic şi a sistemului de opiaţi endogeni, prin intermediul aceluiaşi circuit neural asociat şi altor droguri de abuz.

Substraturile neurologice ale acţiunii de întărire acută a drogurilor psihedelice sunt mai puţin lămurite la acest moment. Într-adevăr rozătoarele şi primatele nu-şi auto-administrează droguri psihedelice. Amida acidului lisergic (LSD) implică cert o acţiune serotoninergică, posibil ca un antagonist postsinaptic. Cu toate acestea situsurile la nivel cerebral şi subtipurile implicate specific sunt încă în studiu.

Încă se cunosc insuficient de multe date despre neurobiologia acţiunii de întărire acută a marijuanei, dar clonarea receptorilor la tetrahidrocanabinol (THC) şi descoperirea compuşilor THC endogeni la nivel cerebral, oferă noi abordări incitante ale acestei chestiuni.

Substraturile neuronale ale toleranţei faţă de drog

Substraturile neuronale pentru toleranţă se suprapun în mare măsură cu cele asociate pentru toleranţă, din cauză că toleranţa şi dependenţa pot fi componente ale aceluiaşi proces neuroadaptativ. Toleranţa şi dependenţa pot fi separate operaţional la nivel molecular in vitro, dar la nivel de sisteme ele sunt în mod uzual legate atunci când o aceeaşi variabilă dependentă este măsurată pentru ambele constructe.

Toleranţa implică deasemeni procese asociative (procese de învăţare unde mai înainte stimulii neutri au dobândit semnificaţie de-a lungul unei asocieri în timp cu evenimentele considerabile biologic). Cu toate acestea, şi rolul proceselor asociative a fost mai intens exploatat în domeniul drogurilor opiacee şi sedativ-hipnotice cum ar fi alcoolul. Ambele, ***condiţionarea operantă*** (toleranţa comportamentală) şi ***condiţionarea clasică*** (toleranţa dependentă de context) au fost dovedite ca având un rol în toleranţa faţă de un drog şi mecanismele pentru aceste procese asociative pot implica mai mulţi neurotransmiţători independent de rolul lor în adicţie.

Norepinefrina şi serotonina au fost implicate de multă vreme în mecanismele de dezvoltare a toleranţei la alcool şi barbiturice. Mai recent, administrarea de antagonişti ai glutamatului, s-a dovedit a bloca dezvoltarea toleranţei din nou corespunzător cu un compozant asociativ al toleranţei. Mecanismele toleranţei, la nivel molecular, se suprapun adesea cu cele de dependenţă. De exemplu, o menţinere crescută a nivelului AMPc în circuitele pentru opiaţi, ar putea fi un mecanism de toleranţă, schimbările expectate ar trebui să se opună acţiunii acute a opiaceelor prin inhibarea adenil-ciclazei.

În plus, toleranţa pare să implice decuplarea funcţională a receptorilor opioizi de proteina G aferentă. Mecanismele bazale ale acestei decuplari rămân necunoscute, dar ar putea implica schimbări induse de drog ce se referă la mecanismele de fosforilare de la nivelul receptorilor, sau proteinele G care reduc afinitatea lor una pentru alta. Un alt mecanism posibil al toleranţei implică schimbări induse de drog la nivelul canalelor ionice care mediază efectele acute ale drogurilor: de exemplu, alterarea fosforilării la nivelul canalelor ar putea contribui la toleranţa faţă de drog.

Substratul neuronal al sevrajului

Sevrajul la uzul cronic de drogurile de abuz este caracterizat de un sindrom de dependenţă ce este compus din două elemente. Obiectiv, semnele fizice observabile ale sevrajului la alcool sunt tremorul şi hiperreactivitatea sistemului nervos vegetativ, discomfort abdominal şi dureri, în cazul sevrajului la opiacee. Auto-raportatele semne "psihologice" ale sevrajului la droguri, ce pot fi considerate mai motivaţionale sunt de regulă, componente diferite ale unei stări emoţionale negative ce include disforia, depresia, anxietatea şi indispoziţia şi sunt dificil de măsurat direct la animalele de laborator.

Istoricul comportamental este un determinant fundamental de apreciere dacă sevrajul şi starea afectivă negativă care îi este asociată, vor induce un comportament de căutare a drogului. Pentru indivizii cu un istoric personal de automedicaţie cu opiacee şi alcool, dependenţa fizică este un factor important în motivarea indivizilor pentru căutarea şi auto-administrarea de drog şi alcool.

Cu toate acestea, fenomenul de dependenţă fizică nu induce fenomenul de căutare a drogului, la majoritatea indivizilor dependenţi fizic în cursul tratamentului cu un opiaceu utilizat sub o condiţie medicală.

Substratul neuronal pentru semnele şi simptomele fizice ale sevrajului nu sunt, de fapt, bine înţelese actualmente. Există evidenţe că variaţiile de temperatură ale corpului care sunt asociate cu sevrajul la opiacee, ar putea fi datorate interacţiunilor din hipotalamus. Substraturile neurologice ale multor alte semne fizice sunt larg răspândite peste tot în creier. Evidenţe serioase implică ***locus coeruleus*** (nucleu ce conţine neuroni norepinefrinici localizaţi exclusiv în regiunea trunchiului cerebral numită ***punte***), în proprietăţi activaţionale şi efecte stress-like la sevrajul la opiacee. Există puţine evidenţe referitor la substratul neurologic al sevrajului etanolic, dar unele mecanisme neurofarmacologice au fost identificate, inclusiv o scădere în funcţiile GABA-ergice, o creştere a celor glutamat-ergice şi schimbări consecutive în funcţionarea canalelor de calciu.

Cercetări adiţionale au început să se concentreze asupra substratului neurologic şi mecanismelor neurofarmacologice ale stărilor afective negative asociate sevrajului la droguri, şi care probabil contribuie substanţial la producerea ***întăririi negative*** asociate cu dependenţa la droguri. Aceleaşi sisteme neuronale implicate în fenomenul de ***întărire pozitivă a efectelor*** drogurilor de abuz, au fost dovedite ca fiind implicate în aceste ***efecte motivaţionale***. Evidenţele sugerează că ***pragul de recompensă*** este crescut (scădere a recompensei) ca urmare a administrării cronice a tuturor drogurilor majore de abuz, incluzând opiaţii, psihostimulantele, alcoolul, nicotina şi THC. Aceste schimbări reflectă schimbările în activitatea sistemului mezolimbic (cortico-subcortical) implicat în fenomenele de întărire pozitivă ale efectelor drogurilor şi pot dura peste 72 de ore.

Neurobiologia schimbării funcţiei de recompensă asociate dependenţei faţă de droguri reprezintă un segment de cercetări curente foarte active. Scăderea funcţionării sistemelor asociate cu aceiaşi neurotransmiţători implicaţi în fenomenele de întărire a efectelor acute a drogurilor au fost observate în decursul sevrajului ce urmează administrării cronice de cocaină, opiaţi şi etanol. Un exemplu îl reprezintă funcţionarea dopaminei la nivelul ***nucleului accumbens*** ce pare scăzută pe parcursul sevrajului la cocaină, opiacee şi alcool, la măsuratori de microdializă in vivo. Există de asemeni dovezi în legatură cu reducerea funcţionalităţii peptidelor-receptori opioizi tot la nivelul nucleului accumbens, pe parcursul sevrajului la opiacee. Funcţionarea sistemelor serotoninergice pare deasemeni deprimată, pe parcursul sevrajului acut la psihostimulanţi şi etanol, la nivelul aceluiaşi nucleu accumbens. Aşa cum se va arăta mai jos, sistemele GABA-ergic şi glutamat-ergic au fost implicate în sevrajul etanolic şi par a prezenta o semnificaţie motivaţională considerabilă pentru schimbările survenite la nivelul sistemului mezolimbic şi a conexiunilor sale. Toate aceste sisteme de neurotransmiţători au fost implicate în procesele de întărire acută a efectelor drogurilor de abuz.

Cu toate acestea, există evidenţe ce susţin ipoteza recrutării şi altor sisteme de neurotransmiţători asociate cu răspunsurile stres-like, pe parcursul dependenţei faţă de droguri. Un exemplu îl reprezintă creşterea activităţii ***peptidei opioide dinorfină*** la nivelul nucleului accumbens, urmând administrării cronice de cocaină, şi aceasta ar putea contribui la starea efectiv negativă din cursul sevrajului. De asemeni funcţionalitatea ***factorului de eliberare a corticotropinei*** (CRF) pare să fie activată pe parcursul sevrajului acut la cocaină, alcool şi opiaţi şi deci, ar putea media aspectele stresului asociat abstinenţei.

Schimbări mai prelungite post-acute consecutive sevrajului, care pot subservi ***fenomenul de sensibilizare,*** au putut fi observate la nivelul sistemului dopaminic mezolimbic. Animalele de laborator, expuse anterior stresului sau la acţiunea drogurilor psihostimulante, au evidenţiat un răspuns crescut la efectele activatoare şi recompensante ale psihostimulantelor, după perioada de sevraj. Această sensibilizare comportamentală este paralelă cu creşterea activităţii dopaminei la nivelul sistemului mezolimbic.

O înţelegere semnificativă este disponibilă actualmente à propos de mecanismele celulare şi moleculare ale dependenţei faţă de drog. Un model al acestor mecanisme este ***locus coeruleus***, nucleul noradrenergic major la nivel cerebral şi care joacă un rol foarte important în dependenţa fizică pentru opiacee. Activarea ***nucleului locus coeruleus*** s-a dovedit ca mediind multe semne şi simptome ale dependenţei fizice la rozătoare şi primate. În fapt, tocmai identificarea acţiunii opiaţilor la nivelul acestui nucleu a condus la introducerea clonidinei, un agonist alfa-2-adrenergic, ca prim tratament non-opiat utilizat pentru a scădea simptomele mediate de sistemul nervos autonom, în sevrajul la opiacee. Cunoaştem actualmente că activarea nucleului ***locus coeruleus*** pe durata sevrajului se datorează unei combinaţii de factori intrinseci (provenind din zone cerebrale specifice) şi factori extrinseci (survenind din alte regiuni cerebrale). Mecanismele intrinseci implică o stimulare pe calea AMPc. Administrarea acută a opiaţilor inhibă via AMPc, neuronii la nivelul ***locus coeruleus*** prin inhibarea adenilciclazei. Prin contrast expunerea cronică la opiaţi creşte nivelul adenil ciclazei şi AMPc dependent la nivel neuronal. Această resetare pe calea AMPc a fost evidenţiată a contribui la creşterea excitabilităţii electrice celulare la nivelul neuronilor din ***locus coeruleus*** asociată cu sevrajul. O întrebare majoră rămasă fără răspuns este cea referitoare la mecanismul precis (la nivelul transcripţiei, translaţiei sau modificare a proteinelor) prin care expunerea cronică la opioide conduce restarea nivelurilor AMPc. Mecanismele extrinseci ale activării sevrajului ale ***locus coeruleus***, implică creşterea activării input-ului glutamat-ergic la nivelul ***locus coeruleus***, care survine de la nivelul unei zone numite paragigantocelularia.

O problemă discutabilă este ce anume conduce la această creştere a creşterii input-ului glutamat-ergic. Probabil, expunerea cronică la opiaţi duce la modificări la nivelul neuronilor glutamat-ergici paragigantocelulari, sau la nivelul neuronilor care dirijează aceşti neuroni printr-o serie de circuite neurale prezumate. Mult mai puţin se cunoaşte în legatură cu mecanismele moleculare şi celulare de modificare a stării negative asociate dependenţei de drog, deşi există o serie de evidenţe ce sugerează că mecanisme asemănătoare pot fi implicate. Mai multe droguri de abuz reconfigurează pe calea AMPc la nivelul nucleului accumbens, după administrare cronică. Această autoreglare ar putea media o serie de modificări electrofiziologice documentate la nivelul nucleului accumbens, asociate expunerii cronice la droguri, cum ar fi creşterea sensibilităţii receptorilor dopaminici D-l după administrarea îndelungată de cocaină. Mai mult, studiile ce implică administrarea directă de activatori sau inhibitori ai căilor AMPc la nivelul nucleului accumbens se articulează logic cu interpretarea că autoreglarea pe calea AMPc la nivelul acestei regiuni cerebrale, poate contribui la starea afectivă negativă din timpul sevrajului la droguri. Dezvoltarea de modele animale ameliorate va permite studii suplimentare asupra stării negative asociate sevrajului.

Substratul neuronal al recăderilor

Mecanismele neurobiologice asociate recăderii au fost stânjenite în dezvoltarea lor de către limita modelelor animale. Termenul de recădere este utilizat pentru a desemna reîntoarcerea la consumul de droguri în ciuda tentativelor individului de a rămâne abstinent. Deci încorporarea unor motivaţii pentru tentativa de a rămâne abstinent este necesară pentru modelele animale. Puţinele studii ce există, utilizând probe neurofarmacologice pentru a reintegra auto-administrarea de droguri la animalele de laborator dependente şi ulterior făcute abstinente la droguri intravenoase, au arătat că drogurile care activează sistemul dopaminic mezolimbic reintegrează cu rapiditate auto-administrarea intravenoasă. Viitoarele progrese în înţelegerea recăderii solicită modele animale de studiu mai bune.

Date rezultate din farmacoterapie

Antagoniştii

Ipoteza conform căreia antagonizarea întăririi pozitive a acţiunii drogurilor de abuz ar putea preveni recăderile şi ar trata efectiv dependenţa de droguri, a primit o atenţie preclinică

semnificativă. Neurofarmacologia de bază a arătat ca toate efectele comportamentale ale drogurilor opiacee, inclusiv acţiunea lor de întărire pozitivă, pot fi inversate de către naloxonă, un antagonist opiaceu. Subtipul de receptor opiaceu implicat în efectul întăritor al morfinei şi heroinei pare să fie în mare măsură receptorul μ.

Pentru cocaină, nu a fost identificat nici un antagonist competitiv specific, dar antagonismul receptorilor dopaminici din sistemul mezolimbic pare să blocheze competitiv efectele de întărire ale cocainei. Trei subtipuri de receptori la dopamină din cinci, au fost implicate în aceste efecte de întărire, în special receptorii D-l şi D-3.

Pentru benzodiazepine, un antagonist competitiv selectiv a fost caracterizat, dar nu şi studiat, în contextul întăririi efectului benzodiazepinei şi are efecte puţin importante de întărire la etanol.

Efectul de întărire al etanolului poate fi atenuat de antagoniştii şi agoniştii mai multor sisteme de neurotransmiţători, dar nici unul până în prezent nu s-a dovedit în întregime specific sau competitiv cu etanolul. Efectele de întărire la etanol pot fi diminuate de antagoniştii GABA, dopaminici, serotoninici şi opioizi. Efectele antagoniştilor opiacei, par să implice receptorii μ şi δ, ceea ce a dus la introducerea naltrexonei, primul tratament farmacoterapeutic pentru alcoolism în ultimii 40 de ani. Identificarea recentă a antagoniştilor competitivi la THC, vor conduce cu siguranţă la testarea lor în modele de întărire. Cu toate acestea, valoarea clinică a unor astfel de abordări necesită încă a fi stabilită, dat fiind succesul limitat al antagoniştilor opiacei în tratamentul dependenţei de opiacee.

Agoniştii

O abordare altemativă în tratamentul dependenţei la droguri o reprezintă utilizarea farmacoterapiei pentru a uşura semnele şi simptomele de abstinenţă şi deci să uşureze cel puţin în parte starea motivaţională de dependenţă. Un model pentru această abordare care a repurtat succese clinice considerabile îl reprezintă detoxificarea cu metadonă şi menţinerea pe metadonă. Primele studii pe animale au identificat metadona ca pe un antagonist opiaceu activ pe cale orală cu durată lungă de acţiune ce poate bloca şi preveni sevrajul la opiacee.

Alţi antagonişti opiacei cu durată şi mai lungă de acţiune *levo-alpha-acetylmethadol* (LAAM) şi buprenorfina au fost multă vreme în cercetare clinică şi au fost aprobate de către FDA pentru tratamentul dependenţei la opiacee, în SUA. Drogurile nonopioide, dezvoltate preclinic, care blochează deasemeni o serie de semne şi simptome ale sevrajului la opiacee includ agonişti alfa-2-noradrenergici cum ar fi clonidina.

Succese limitate au fost raportate însă, în tentativele preclinice de a bloca sevrajul asociat consumului de cocaină atât la animale cât şi la oameni, în mare parte din cauză că modelele de sevraj au fost limitate; în consecinţă dezvoltarea unor modele mai bune ale sevrajului este de asemeni critică pentru progresele în acest domeniu. Există o serie de evidenţe că antagoniştii dopaminei pot atenua sevrajul la cocaină, dar subtipurile de receptori dopaminici implicaţi, rămân necunoscute. Dat fiind succesul limitat al bromocriptinei în clinică, agoniştii D-l, agoniştii parţiali, sau chiar mai puţin selectivii agonişti dopaminici ar trebui exploraţi. Evidenţe recente sugerează că agoniştii D-l sunt mai eficienţi decât agoniştii D-2 în a întarzia reluarea consumului de cocaină la animalele de laborator sevrate anterior.

Sevrajul etanolic poate fi eficient blocat de benzodiazepinepine şi ele continuă să reprezinte tratamentul de elecţie pentru dezintoxicare.

Sevrajul la nicotină poate fi efectiv eliminat cu ajutorul formelor de eliberare prelungită, o abordare care formează baza apariţiei patch-urilor cu nicotină, chewing-guma cu nicotină şi spray-urile cu nicotină.

Cercetări în domeniul circuitelor neuronale ale durerii şi analgeziei

Cercetări susţinute de NIDA au dus la evidenţierea circuitelor endogene ale inhibării durerii

din creier şi măduvă. Opioizii activează ariile analgezice cerebrale, determinând neuronii descendenţi să elibereze inhibitori ai durerii la nivelul măduvei spinării, blocând intrarea semnalelor dureroase în sistemul nervos central. Descoperirea că aceste circuite inhibitorii utilizează norepinefrina, serotonina şi enkefalinele ca neuromediatori, a condus la dezvoltarea de noi tratamente pentru durerea acută şi cronică, inclusiv administrarea intravertebrală de opioizi în chirurgie şi oncologie şi antidepresivele triciclice pentru durerea cauzată de traumatismele nervilor.

Biologia moleculară a durerii şi analgeziei

Cercetările în abuzul de droguri au început să elucideze modificările în reglarea expresiei genelor cauzate de durerea acută sau cronică şi tratamentul lor prin opioizi şi alte analgezice la animalele de laborator. Aceste aplicaţii furnizează aplicaţii directe pentru cercetarea durerii şi tratamentului său. Mărimea expresiei genelor imediate cum ar fi *c-fos* corelează bine cu amploarea leziunilor tisulare şi comportamentui la durere, oferind un alt tip de măsurare a durerii, în mod special aplicabil experimentelor în care ar putea fi dificil să se monitorizeze comportamentul. Disponibilitatea receptorilor clonaţi din compozanţi neuronali mediind durerea şi analgezia, cât şi elucidarea sistemului al doilea şi al treilea de mesageri, furnizează noi ţinte pentru design-ul agenţilor analgezici. În plus, cunoştinţele despre efectele opioizilor *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) antagonist, şi alte droguri comune de abuz cu mecanism genic implicat în durerea acută şi cronică poate oferi clarificarea efectelor lor în dependenţa faţă de droguri şi sevraj, care, ca şi durerea, poate avea stări extrem de aversive.

Substraturile moleculare ale analgeziei şi toleranţei

Noile tehnici de cercetare permit identificarea genelor specifice şi a mesagerilor intracelulari ce sunt activate sau suprimate de către durere sau analgezie. Aceste noi tehnici permit un nou nivel de analiză a majorităţii sistemelor endogene modulate de durere şi mediate de endorfine, enkefaline, serotonină, norepinefrină, GABA, acetilcolină şi alţi transmiţători. Aceasta în schimb conduce la noi tratamente pentru durere şi face posibilă prevenirea toleranţei şi dependenţei de oipioizi. De exemplu, rezultate obţinute din studii pe modele animale sugerează că aminoacizii excitatori joacă un rol în fenomenul de toleranţă la analgezie, care poate fi reversat sau prevenit de coadministrarea cu antagonişti NMDA. Studii clinice ale antagoniştilor NDMA-opioizi în combinaţie sunt de abia la început.

Co-ocurenţa tulburărilor psihice

Tulburările psihiatrice majore asociate cu dependenţa de droguri sunt depresia şi tulburările de personalitate. Datele epidemiologice au indicat că frecvenţa tulburărilor afective în rândul persoanelor dependente de droguri este substanţial mai mare decât ratele expectate de co-ocurenţă a tulburării în populaţia generală. De exemplu, rata unei tulburări depresive majore în decursul vieţii poate trece de 50% la dependenţii de drog, comparativ cu numai 7% în lotul comunitar şi unii din dependenţi au fost identificaţi în mai mult de 83% cazuri ca având tulburări de personalitate.

Tulburări psihotice, ca schizofrenia, reprezintă doar 3 % din consumatorii de drog, dar peste 50% din pacienţii psihotici prezintă tulburări adictive. Fundamentul neurobiologic poate diferi de la unii la alţii din aceşti inşi funcţie de tulburare şi drogul de abuz. Un număr de ipoteze neurochimice se bazează din plin pe interacţiunile farmacologice cu aceste tulburări sau simptome ale acestor dezordini. De exemplu, inşii cu schizofrenie ce primesc antagonişti ai dopaminei pot utiliza cocaina pentru a uşura disforia indusă de aceşti antagonişti, posibil datorită faptului că, cocaina face dopamina disponibilă pentru a stimula alţi receptori dopaminici (de ex. D-l) ceea ce poate conduce deasemeni la euforie. O alta speculaţie despre schizofrenie implică acizii aminaţi excitatori şi PCP (fenciclidină) ducând la tulburări psihotice. Pentru depresie, neurobiologia fundamentală este mai puţin clară din cauză că atât medicaţia serotoninergică şi adrenergică sunt utile. Medicaţia dopaminergică are puţine efecte antidepresante, cu toate acestea, deşi dopamina pare atât de critică

pentru tonusul hedonic sau măcar euforia. Evidenţele directe ale conexiunilor biologice între droguri şi tulburările psihice rămân de elucidat şi pot fi studiate cu noile instrumente dezvoltate.

Neurotoxicitatea dependenţei faţă de droguri

Studii mai vechi arătau ca expunerea cronică la droguri de risc, ducea la moarte neuronală. Cele mai multe raportări s-au dovedit a fi eronate, cu toate acestea problema este în continuare controversată. Un exemplu al neurotoxicităţii induse de drog rămâne bine stabilit: este vorba de potenţialul unor derivaţi de amfetamine de a distruge neuronii monoaminergici centrali. Metamfetamina şi, în mai mică măsura amfetamina sunt toxice pentru neuronii dopaminergici din etajul mijlociu şi methylenedioxymelhamphetamina (MDMA sau ecstasy) este toxică pentru neuronii serotoninergici cerebrali. Studii mai recente au identificat forme mai subtile de leziuni neurologice la nivel cerebral într-o mare varietate de condiţii. Stresul cronic, posibil mediat de glucocorticoizi cauzează alterări dendritice ale neuronilor hipocampici, iar studii mai recente au sugerat că adaptarea neuronală, formă poate a învăţării, poate să se asocieze cu modificări a numarului de prelungiri dendritice. Evidenţe recente sugerează faptul că asemenea forme subtile de leziuni neuronale pot fi induse la nivelulul neuronilor dopaminici din etajul cerebral mijiociu prin expunerea cronică la acţiunea drogurilor de abuz.

Neurobiologia recăderilor după perioade lungi de abstinenţă

Există evidenţe, în literatura clinică de specialitate, în legatură cu modificările fiziologice ce survin la indivizii care au un trecut îndelungat al abuzului de droguri, care persistă ani şi ani după ce expunerile la drog au dispărut. Aceste schimbări au fost clasate ca "abstinenţă prelungită" sau "sindrom prelungit de abstinenţă". Inşii care au fost abstinenţi timp de ani de zile se pot reîntoarce într-un loc asociat cu expunerile lor anterioare la drog şi să prezinte rapid o recădere, reluând consumul de droguri. Indivizii care au consumat ani de zile droguri şi-au dezvoltat “un nucleu dur al dependenţei de drog", putând, chiar şi după ani de abstinenţă, să revină la acest "nucleu comportamental" chiar mult mai rapid decât înainte. Există relativ puţine studii preclinice în legatură cu acest tip de fenomene, cu toate acestea un exemplu relatează că sensibilizarea la efectele activatoare locomotorii ale stimulantelor pot persista luni de zile la şobolanii de laborator.

Dată fiind importanţa clinică a abstinenţei prelungite, mai multe cercetări preclinice asupra acestui fenomen sunt necesare în viitor. O dificultate constă în aceea că nu este încă, clar dacă aceleaşi regiuni cerebrale care mediază întărirea acută faţă de drog şi, poate, o serie de aspecte motivaţionale ale dependenţei de droguri, sunt implicate în abstinenţa prelungită. Asemenea adaptări prelungite par să fie mai curând localizate la nivel cortical, hipocampal şi amigdaloid prin opoziţie cu sistemul dopaminic mezolimbic. Din nou, primul pas în acest proces îl reprezintă dezvoltarea de modele animale fiabile, deşi nu putem avea încă rezoluţia neurobiologică necesară pentru a releva toată gama de adaptări posibile pentru asemenea fenomene de evoluţie îndelungată pe care o reprezintă abstinenţa prelungită. Abstinenţa prelungită poate fi considerată o formă de memorie pe termen lung şi foarte puţine progrese s-au făcut în stabilirea bazelor neurobiologice ale memoriei pe termen lung, în general. Aceasta poate implica modificări de număr şi/sau formă, a dendritelor neuronilor la nivel hipocampal şi cortical, sau modificări a numărului sau chiar tipului de terminaţii sinaptice ce activează acei neuroni.

Rolul imunologiei în tratamentele dependenţei de drog

O altă abordare a tratamentului abuzului de droguri o reprezintă posibilitatea dezvoltării unor "vaccinuri anti-drog", prin care un răspuns imun poate fi indus în organism ceea ce va deplasa efectiv drogul din circulaţie şi astfel blocându-se efectele sale în creier. Studii mai vechi au arătat că imunizarea poate fi utilizată pentru a atenua efectele de întărire ale morfinei sau heroinei. Date recente în cercetările abuzului la cocaină sugerează că analogi sintetici de cocaină pot fi utilizaţi pentru a produce o imunizare activă la animalele de laborator, împotriva compusului parental,

suficientă pentru a bloca efectele sale stimulante. Necunoscut la ora actuală rămâne cât timp asemenea tratamente îşi menţin efectele şi în ce manieră pot afecta alte aspecte ale modelului dependenţei. Alte imunoterapii includ dezvoltarea unei imunizări pasive (ex. anticorpi monoclonali sau chiar anticorpi catalitici ce pot fi injectaţi la un subiect pentru a preveni acţiunea drogului).

Influenţa familiei

Influenţa familiei asupra consumului de alcool şi droguri la adolescenţi, deşi deseori exclusă în efortul de prevenire, trebuie să fie o componentă importantă în programele de tratament respectiv drogurilor la adolescent. Deşi factorii biogenetici reprezintă fără îndoială un tip de influenţă părintească asupra susceptibilităţii copiilor la abuzul de droguri, părinţii şi alţi membri din familie pot afecta formele consumului de droguri şi în alte moduri. Aceşti factori reprezintă procesele de socializare legate de formarea de către părinţi a comportamentelor de abuz de droguri, iniţierea conduitei părinteşti de către tineri, asimilarea valorilor şi comportamentelor familiei, aspectele de control social ale activităţilor părinteşti şi disciplinare. S-a acordat atenţie considerabilă unor factori importanţi ca dezorganizarea familiei, calitatea relaţiei părinte-copil, sprijinul părintesc, parinţii ca agenţi de specializare şi transmiţători de valori, consumul de droguri de către părinţi şi atitudinea lor faţă de droguri, în general, factorii familiali au o importanţă mai mare asupra comportamentului de consum de droguri în pre-adolescenţă; în adolescenţă, factorii principali sunt prietenii şi colegii. Mulţi autori susţin că influenţa părintească acţionează şi mai târziu, deoarece creează baza pe care copilul îşi construieşte lumea sa socială.

Deşi părintii pot pierde efectul direct asupra consumului de droguri de către copilul lor pe măsură ce acesta se maturizează, ei au stabilit deja traiectoria dezvoltării copilului lor şi pot fi consideraţi o influenţă directă asupra vieţii de mai târziu a copilului. Alte aspecte ale vieţii de familie în absenţa consumului de droguri pot influenţa probabilitatea consumului de droguri de către copil. Hawkins împarte aceste condiţii familiale mai generale în trei grupe: practici slabe şi necunoscute în managementul familiei, conflicte în familie, slabe legături de familie. Şansele de consum de droguri în adolescenţă sunt sporite de măsurile disciplinare neconsecvente şi abuzurile de autoritate părintească, de relaţiile slabe copil - părinte şi conflictele în familie ca neînţelegeri între soţi, divorţ, separaţie, aceste situaţii putând spori riscul ca un copil să apeleze la droguri în încercarea de a face faţă stresului şi instabililăţii. Aceste trăsături deseori împiedică legătura strânsa a copilului cu familia şi ca rezultat contribuie la consumul de droguri. În schimb, relaţii de familie strânse, de sprijin dar nu excesiv de autoritate pot proteja copii de atracţia drogurilor.

În concluzie

Există ocazii de progres continuu în domeniul abordărilor comportamentale ale cercetării consumului de droguri. Modelele comportamentale sunt utile pentru dezvoltarea farmacoterapiilor în domeniul abuzului de droguri; ameliorarea aderării la cură şi complianţa pacientului; dezvoltarea de noi proceduri de întărire a comportamentelor drog-conexe pozitive şi atenuarea celor negative; elucidarea întrebărilor legate de mecanismele de craving şi recădere şi promovarea unei mai bune înţelegeri asupra consumului de droguri de-a lungul vieţii consumatorilor.

Creşterea cunoştinţelor referitoare la diferitele mecanisme de acţiune a drogurilor poate conduce deasemeni la o mai bună înţelegere a comportamentelor şi a vulnerabilităţii faţă de consumul de droguri.

Teoria comportamentului cu probleme furnizează o conceptualizare valoroasă pentru a înţelege cum consumul de droguri la adolescenţi reflectă un aspect al unui stil de viaţă cu înclinaţie spre abateri. Consumul de substanţe în adolescenţă este doar un aspect dintr-o multitudine de atitudini şi comportamente considerate problematice, neconvenţionale, netradiţionale pentru o etapă anume de dezvoltare. Mai general, sindromul implică ,,comportamentul care este socialmente definit ca o problemă, o sursă de îngrijorare sau nedezirabil după normele societăţii convenţionale ... iar apariţia sa cere de obicei un tip de reacţie de control social" (Jessor & Jessor 1977, p. 33).

Pentru adolescenţi aceste comportamente deviante includ abuz de alcool, droguri ilegale, activitate sexuală precoce, probleme şcolare, frecvenţa activităţii sexuale, atitudini deviante, comportament delincvent.

Mai multe studii au confirmat existenţa unui sindrom de comportament-problemă în rândul adolescenţilor şi adulţilor tineri, indicând că orice factor latent obişnuit explică corelaţia între mai mulţi indicatori ai comportamentului-problemă. Newcomb şi Bentler (1988) au considerat că, folosirea polidrogurilor de către adolescenţi se leagă puternic de nonconformismul social, activităţi infracţionale, prieteni cu comportament deviant, activitate sexuală precoce, potenţial şcolar scăzut. Pe scurt, conceptul de comportament - problemă pare a descrie un set de factori care încurajează şi coexistă cu consumul de droguri în adolescenţă. În ce priveşte prevenirea şi tratamentul, implicaţiile acestui sindrom sunt clare.

Consumul de droguri nu poate fi prevenit sau tratat fără a lua în considerare şi a da atenţie unor tipuri de comportament deviant şi de probleme în adolescenţă. Acestea formează o reţea de atitudini şi comportări ce nu trebuie tratate concentrându-ne pe probleme sigure, fără a include contextul general.

Nu toate tipurile de consum de droguri în adolescenţă necesită prevenire sau tratament; ţintele unor asemenea intervenţii trebuie determinate cu grijă.

Consumul de droguri în adolescenţă nu este determinat de un singur factor sau chiar câţiva factori distincţi. Pentru a preveni abuzul, trebuie confruntate şi modificate multe din influenţele care contribuie. Tratamentul eficient trebuie să schimbe şi factorii favorizanţi din toate domeniile vieţii adolescentului, incluzând atitudini, comportamente, familie, şcoală, colegi, normele şi pretenţiile comunităţii.

Consumul de droguri în adolescenţă nu apare izolat, ci ca parte a unui sindrom al altor comportamente - problemă care trebuie inclusă în intervenţiile de prevenire şi tratament.

Traseul implicării în consumul de droguri în adolescenţă nu este cunoscut cu precizie, deşi consumul masiv sau abuzul pot provoca probleme serioase pe termen lung.

Consecinţele tipice sau probabile ale consumului de droguri în adolescenţă trebuie încorporate în abordările imediate dar şi pe termen lung, deoarece problemele acumulate datorită consumului de droguri pot fi grave şi extinse.

În sfârşit, alcoolul şi tutunul sunt cele mai larg folosite, abuzate şi fatale droguri ingerate de adolescenţi. Acestea ar trebui să fie în capul listei pentru prevenire şi tratare.

Bibliografie

1. Abbadie C, Besson J-M. - Chronic treatment with aspirin or acetaminophen reduces both the development of polyarthritis and fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. Pain 57:45-54, 1994.
2. Addictions – drugs, www.mediavisionindia.com/addiction/drugs.phtml, 2002.
3. Aghajanian GK. - Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature 276:186-188, 1978.
4. Aguzzi A, Brandner S, Sure Lf, Ruedi D, Tsenmann S. - Transgenic and knock-out mice: Models of neurological disease. Brain Pathology 4:3-20, 1994.
5. Akaoka A, Aston-Jones G. - Opiate withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. Journal of Neuroscience 11:3830-3, 1991.
6. American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. Anthony JC, Wamer LA, Kessler RC - Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Co-morbidity Survey. Experimental and Clinical Psychopharmacology 2:244-268, 1994.

8. Azrin NH, Hutchinson RR, Hake DF. - Extinction-induced aggression. Journal of the Experimental Analysis of Behavior 9:191-204, 1966.
9. Baldo BA, Heyser CJ, Griffm P, Schulteis G, Stinus L, Koob GF. - Effects of chlordiazepoxide and acamprosate on the conditioned place aversion induced by ethanol withdrawal. Neuroscience Abstracts 21:1701, 1995.
10. Balster RL, Willetts J. - Phencyclidine: A drug of abuse and a tool for neuroscience research. In: Schuster CR, Gust SW, Kuhar MJ, Eds: Pharmacological Aspects of Drug Dependence: Towards an Integrated Neurobehavioral Approach. Handbook of Experimental Pharmacology 118:233-262, 1996.
11. Barrett JE, Witkin JM. - The role of behavioral and pharmacological history in determining the effects of abused drugs. In: Goldberg SR, Stolerman IP, Eds: Behavioral Analysis of Drug Dependence. Orlando Academic Press, 195-224, 1986.
12. Baumrind D, Moselle K.A. - A developmental perspective on adolescent drug use. Adv Alcohol Subst Abuse 5:41-67, 1985.
13. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Barrio J, Rawson RA, Engel J, Guze BH, Selin C., Sumida R. - Localization of neurochemical effects of cocaine and other stimulants in the human brain. Journal of Clinical Psychiatry 49:23-26, 1988.
14. Belknap JK, Metten P, Helms ML, O'Toole LA, Angeli-Gade S, Crabbe JC, Phillips TJ. - Quantitative trait lock (QTL) applications to substances of abuse: Physical dependence studies with nitrous oxide and ethanol in BXD mice. Behavior Genetics 23:213-222, 1993.
15. Bentler, P.M., and Newcomb, M.D. Personality, sexual behavior, and drug use revealed through variable methods. Clin Psychol Rev. 6:363-385, 1986.
16. Berger SP, Hall S, Mickalian JD, Reid MS, Crawford CA, Delucchi K, Can K, Hall S. - Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. Lancet 347:504-508. 1996.
17. Bergman J, Madras BK, Johnson SE, Spealman RD. - Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. Part III. Self-administration by squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 251:150-155, 1989.
18. Bickel WK, Degrandpre RJ, Higgins ST. - Behavioral economics; A novel experimental approach to the study of drug dependence. Drug and Alcohol Dependence 33:173-192, 1993.
19. Bigelow GE, Preston KL - Opioids. In: Bloom FE, Kupfer DJ, Eds. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press. 1731-1744, 1995.
20. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. - Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. Nature 252:708-710, 1974.
21. Bozarth MA, Wise RA - Anatomically distinct opiate receptor fields mediate reward and physical dependence. Science 224:516-517, 1984.
22. Brady JV, Lukas SE. - Testing Drugs for Physical Dependence Potential and Abuse Liability. NIDA Research Monograph 52. Rockville, MD: NIDA, 1984.
23. Brook JS, Cohen P, Whiteman M, Gordon AS. - Psychosocial risk factors in the transition from moderate to heavy use or abuse of drugs. In: Glantz MD and Pickens R. Eds. Vulnerability to Drug Abuse. Washington, DC: American Psychological Association. 359-388, l992.
24. Brook JS, Nomura C, Cohen P. - Prenatal, perinatal, and early childhood risk factors and drug involvement in adolescence. Genet Soc Gen Psychol Monog 115(2): 221-241, 1989.
25. Brook JS, Whiteman M, Gordon AS. - Stages of drug use in adolescence: Personality, peer, and family correlates. Dev Psychol 19:269-277, 1983.
26. Brook JS, Whiteman M, Brook DW, Gordon AS. - Sibling influences on adolescent drug use: Older brothers on younger brothers. J Am Acad Child Adoles Psychiatry 30(6): 958-966, 1991.

27. Brook JS, Whiteman M, Gordon AS, Cohen P. - Dynamics of childhood and adolescent personality traits and adolescent drug use. Dev Psychol 19:269-277, 1986.
28. Brown SA. - Drug effect expectancies and addictive behavior change. Experimental and Clinical Psychopharmacology 1:55-67, 1993.
29. Bry BH, McKeon P, Pandina R. - Extent of drug use as a function of number of risk factors. J Abnorm Psychol 91:273-279, 1982.
30. Caine SB, Koob GF. - Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. Science 260:1814-1816, 1993.
31. Capecchi MR. - Targeted gene replacement. Scientific American 270(3): 52-59, 1994.
32. Carman RS. - Motivations for drug use and problematic outcomes among rural junior high school students. Addict Behav 4:91-93, 1979.
33. Carr DB, Jacox AK, Chapman CR, et al. - Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma: Clinical Practice Guideline. AHCPR Publication No. 92-0032, 1992.
34. Carrera MRA, Ashley JA, Parsons LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. - Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. Nature 378:727-730, 1995.
35. Carroll KM, Rounsaville BJ, Keller DS. - Relapse prevention strategies for the treatment of cocaine abuse. American Journal of Drug and Alcohol Abuse 17:249-265, 1991.
36. Carroll ME, Carmona GO, May SA. - Cocaine self-administration in rats: Effects of non-drug alternative reinforcers on acquisition. Psychopharmacology 110:5-12, 1991.
37. Carroll ME, Rodefer JS. - Income alters choice between drug and an alternative non-drug reinforcer in monkeys. Experimental and Clinical Psychopharmacology 1:110-120, 1993.
38. Carroll ME. - Drugs and Environment. Netherlands: Open University Press, 1993.
39. Carroll ME. - Interactions between food and addiction. In: Niesink RJM, Komet ML, Eds. Behavioral Toxicology and Addiction: Food, Drugs and Environment. Netherlands: Open University Press, 1995.
40. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. - Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. Journal of Neurophysiology 71:802-807, 1994.
41. Cerruti C, Pilotte NS, Uhl G, Kuhar MJ. - Reduction in dopamine transporter MRNA after cessation of repeated cocaine administration. Molecular Brain Research 22:132-138, 1994.
42. Cherek DR, Bennett RH, Grabowski J. - Human aggressive responding during acute tobacco abstinence: Effects of nicotine and placebo gum. Psychopharmacology 104:317- 322, 1991.
43. Cherek DR. - Effects of smoking different doses of nicotine on human aggressive behavior. Psychopharmacology 75:339-345, 1981.
44. Childress AR, McLellan AT, Ehrman R, O'Brien CP. - Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: A role in relapse? NIDA Research Monograph 84:25-43, 1988.
45. Childress AR, Mozley D, Fitzgerald J, Reivich M, Jaggi J, O'Brien CP. - Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Society for Neuroscience Abstracts 21(3): 1956, 1995.
46. Chutuape MA, Mitchell S, de Wit H. - Ethanol preloads increase ethanol preference under concurrent random-ratio schedules in social drinkers. Experimental and Clinical Psychopharmacology 2:310-318, 1994.
47. Clayton RR, Ritter C. - The epidemiology of alcohol and drug abuse among adolescents. Adv Alcohol Subst Abuse 4:69-97, 1985.
48. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Dimcan GH. - Distributed processing of pain and vibration by the human brain. Journal of Neuroscience 14:4095-4108, 1994.

49. Cole BJ, Cador M, Stinus L, Rivier C, Rivier J, Vale W, Le Moal M, Koob GF. - Critical role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in amphetamine-induced sensitization of behavior. Life Science 47:1715-1720, 1990.
50. Collier HOJ. - Cellular site of opiate dependence. Nature 283:625-629, 1980.
51. Comell CE, Rodin J, Weingarten H. - Stimulus-induced eating when satiated. Physiology and Behavior 45:695-704, 1992.
52. Corrigall WA, Franklin KBJ, Coen KM, Clarke PBS. - The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. Psychopharmacology 107:285-289, 1992.
53. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. - Genetic animal models of alcohol and drug abuse. Science 264:1715-1723, 1994.
54. Cunningham ST, Kelley AE. - Evidence for opiate-dopamine cross-sensitization in nucleus accumbens: Studies of conditioned reward. Brain Research Bulletin 29:675-680, 1992.
55. De Wit H, Stewart J. - Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat. Psychopharmacology 79:29-31, 1981.
56. De Wit H, Stewart J. - Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat Pychopharmacology 75:134-143, 1981.
57. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. - Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258:1946-1949, 1992.
58. Di Chiara G, North RA. - Neurobiology of opiate abuse. Trends in Pharmacological Sciences 13:185-193. 1992.
59. Donovan JE, Jessor R. - Problem drinking and the dimensions of involvement with drugs: A Guttman scalogram analysis of adolescent drug use. Am J Pub Health 73:543-2, 1983.
60. Donovan JE, Jessor R. - Structure of problem behavior in adolescence and young adulthood. J Consult Clin Psychol 53:890-904, 1985.
61. Draisci G, Kajander KC, Dubner R, Bennett GJ, Tadarola MJ - Up-regulation of opioid gene expression in spinal cord evoked by experimental nerve injuries and inflammation. Brain Research 560:186-192, 1991.
62. Droungas A, Ehrman RN, Childress AR, O'Brien CP. - Effect of smoking cues and cigarette availability on craving and smoking behaviors. Addictive Behaviors 20:657-673, 1995.
63. Elliott K, Hynansky A, Inturrisi CE. - Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. Pain 59:361-368, 1994.
64. Falk JL. - The environmental generation of excessive behavior. In: Mule SJ, Ed. Behavior in Excess: An Examination of the Volitional Disorders. New York: Free Press. 313-337, 1984.
65. Falk JL. - Schedule-induced drug self-administration. In: Van Haaren F, Ed. Methods in Behavioral Pharmacology. Amsterdam: Elsevier. 301-328. 1993.
66. Fields HL, Liebeskind JC - Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues. Seattle: IASP Press, 1994.
67. Fiore M, Shi FY, Heishman SJ, Henningfield JE. - The Effect of Smoking and Smoking Withdrawal on Flight Performance: A 1994 Update. Submitted by the Centers for Disease Control to the Federal Aviation Administration, 1994.
68. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. - Tobacco dependence and the nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. Journal of the American Medical Association 268(19): 2687-2694, 1992.
69. Fischman MW, Foltin RW, Nestadt G, Pearlson GD. - Effects of desipramine maintenance on cocaine self-administration by humans. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 253:760-770, 1990.
70. Fischman MW, Johaason CE. - Cocaine. In: Schuster CR, Gust SW, Kuhar MJ, Eds. Pharmacological Aspects of Drug Dependence: Towards an Integrated Neurobehavioral Approach. Handbook of Experimental Pharmacology 118:159-195, 1996.

71. Fischman MW, Kelly TH, Foltin RW. - Residential laboratory research: A multidimensional evaluation of the effects of drugs on behavior. NJDA Research Monograph 100:113-128, 1991.
72. Foley KM, Inturrisi CE. - Opioid Analgesics in the Management of Clinical Pain. Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 8. New York: Raven Press, 1986.
73. Foltin RW, Fischman MW. - Effects of buprenorphine on the self-administration of cocaine by humans. Behavioral Pharmacology 5:79-89, 1994.
74. Froelich JC, Harts J, Lumen L, Li TK. - Differences in response to the aversive properties of ethanol in rats selectively bred for oral ethanol preference. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 31:215-222, 1988.
75. George FR, Goldberg SR. - Genetic approaches to the analysis of addiction processes. Trends in Pharmacological Sciences 10:78-83, 1989.
76. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. - Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606-612, 1996.
77. Glantz M, Pickens R. - Vulnerability to Drug Abuse. Washington, DC: American Psychological Association, 1992.
78. Goeders NE, Guerin GF. - Non-contingent electric footshock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology 114:63-70, 1994.
79. Gogas KR, Presley RW, Levine JD, Basbaum AL. - The antinociceptive action of supraspinal opioid results from an increase in descending inhibitory control: Correlation of nociceptive behavior and c-fos expression. Neuroscience 42:617-628, 1991.
80. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. - Clonidine in opiate withdrawal. Lancet 11:599-602, 1978.
81. Goldberg SR, Schuster CR. - Conditioned suppression by a stimulus associated with nalorphine in morphine-dependent monkeys. Journal of the Experimental Analysis of Behavior 10:235-242, 1967.
82. Goldberg SR, Schuster CR. - Nalorphine: Increased sensitivity of monkeys formerly dependent on morphine. Science 166:1548-1549, 1969.
83. Goldberg SR, Woods JH, Schuster CR. - Conditioned nalorphine-induced abstinence changes: Persistence in post morphine-dependent monkeys. Journal of the Experimental Analysis of Behavior 14: 33-46, 1970.
84. Goldberg SR, Woods JH, Schuster CR. - Nalorphine-induced changes in morphine self-administration in rhesus monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 176: 464-471, 1971.
85. Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. - Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. European Journal of Pharmacology 176:289-296, 1990.
86. Guitart X, Kogan JH, Berhow M, Terwilliger RZ, Aghajanian GK, Nestler EJ. - Lewis and Fischer rat strains show differences in biochemical, electrophysiological, and behavioral parameters: Studies in the nucleus accumbens and locus coeruleus of drug naive and morphine-treated animals. Brain Research 611:7-17, 1993.
87. Hamamura T, Fibiger HC. - Enhanced stress-induced dopamine release in the prefrontal cortex of amphetamine-sensitized rats. European Journal of Pharmacology 237:65-11, 1993.
88. Harrison P, Hoffmann NG, Edwall GE. - Sexual abuse correlates: Similarities between male and female adolescents in chemical dependency treatment. J Adoles Res 4:385-399, 1989.
89. Hawkins JD, Catalano RF, Miller JY. - Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance abuse problems. Psychol Bull 112:64-105, 1992.
90. Henningfield JE. - Comments on West's editorial, " Beneficial effects of nicotine: fact or fiction?" Addiction 89:135-146, 1994.

91. Henry DJ, White FJ. - Repeated cocaine administration causes persistent enhancement of Dl dopamine receptor sensitivity within the rat nucleus accumbens. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 258:882-890, 1991.
92. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg F, Badger G. - Achieving cocaine abstinence with a behavioral approach. American Journal of Psychiatry 150:763-769, 1993.
93. Higgins ST, Bickel WK Hughes JR. - Influence of an alternative reinforcer on human cocaine self-administration. Life Science 55:179-187, 1994.
94. Hilbert P, Lindpaintner K, Beckmann JS, Serikawa T, Soubrier F, Dubay C, Cartwright P, De Gouyon B., Julier C, Takahashi S, et al. - Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. Nature 353:521-529, 1991.
95. Horger BA, Giles MK, Schenk S. - Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. Psychopharmacology 107:271-276, 1992.
96. Horger BA, Wellman PJ, Morien A, Davies BT, Schenk S. - Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. Neuro Report 2:53-56, 1991.
97. Huba GJ, Bentler PM. - The role of peer and adult models for drug taking at different stages in adolescence. J Youth Adoles 9:449-465, 1980.
98. Hunt SP, Pint A, Evan G. - Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature 328:632-634, 1987.
99. Hurd YL, Brown EE, Finlay JM, Fibiger HC, Gerfem CR. - Cocaine self-administration differentially alters ruRNA expression of striatal peptides. Molecular Brain Research 13:165-170, 1992.
100. Hyman SE, Nestler EJ - The Molecular Foundations of Psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.
101. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF. Byassmith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. - Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. Pain 63:55-64, 1995.
102. Iguchi MY, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. - Contingency management in methadone maintenance: Effects of reinforcing and aversive consequences on illicit polydrug use. Drug and Alcohol Dependence 22:1-7, 1988.
103. IOM (Institute of Medicine) - The Development of Medications for the Treatment of Opiate and Cocaine Addictions. Washington, DC: National Academy Press, 1995.
104. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. - Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline. AHCPR Publication No. 94-0592. Rockville, MD: U.S. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994.
105. Jaffe JH. - Drug addiction and drug abuse. In: Oilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P, Eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed- New York: Pergamon Press, 522-573, 1990.
106. Javitt DC, Zukin SR. - Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 148:1301-1308, 1991.
107. Jessor, R, and Jessor, S.L. - Problem Behavior and Psychosocial Development. New York: Academic Press, 1977.
108. Johanson CE. Pharmacological and environmental variables affecting drug preference in monkeys. Pharmacology Reviews 27:343-355, 1975.
109. Johnson LD, O'Malley PM, Bachman JG. - Drug Use Among American High School Seniors College Students and Young Adults. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse, 1991.
110. Johnson LD, O'Malley PM, Bachman JG. - National Survey Results on Drug Use from the Monitoring the Future Study, 1975-1992. Vol. I. Secondary School Students. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse, 1993.

111. Johnson RI, Kaplan HB. - Stability of psychological symptoms: Drug use consequences and intervening processes. J Health Soc Behave 1:277-291, 1990.
112. Johnson V, Pandina RJ. - Effects of family environment on adolescent substance use, delinquency and coping styles. Am J Drug Alcohol Abuse 17:71-88, 1991.
113. Julien RM. - A Primer of Drug Action. 6th Ed. New York: Freeman and Co, 105:169-174, 1992.
114. Kalivas PW, Duffy P. - Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals. Journal of Neuroscience 13:266-275, 1993.
115. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. - Principles of Neural Science. 3rd Ed. New York: Elsevier, 1992.
116. Kandel DB. - Drug and drinking behavior among youth. Ann Rev Social, 6:235-285, 1980.
117. Kandel DB. - Ethnic differences in drug use: Patterns and paradoxes. In: Botvin GJ. Ed. Multi-Ethnic Drug Abuse Prevention, in press.
118. Kandel DB. - Stages in adolescent involvement in drug use. Science 190:912-914, 1975.
119. Kandel DB, Logan JA. - Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: I. Periods of risk for initiation, continued use, and discontinuation. Am J Pub Health 74:660-666, 1984.
120. Kandel DB, Yamaguchi K. - From beer to crack: Developmental patterns of drug involvement. Am J Public Health 83:851-855, 1993.
121. Kandel DB, Davies M, Karus D, Yamaguchi K. - The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. Arch Gen Psychiatry 43:746-754, 1986.
122. Kaufman MF, Levin IM, Christensen JD, Renshaw PF. - Magnetic resonance studies of substance abuse. Seminars in Clinical Neuropsychiatry 1:1-16. 1996.
123. Killian A, Bonese K, Rothberg RM, Wainer BH, Schuster CR. - Effects of a passive immunization against morphine on heroin self-administration. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 9:347-352, 1978.
124. Koob GF, Bloom FE. - Nucleus accumbens as a substrate for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. Psychopharmacology 98:530-534, 1989.
125. Koob GF, Cador M. - Psychomotor stimulant sensitization: The corticotropin-releasing factor-steroid connection. Behavioural Pharmacology 4:351-354, 1993.
126. Koob GF, Heinrichs SC, Menzaghi F, Rich EM, Britton KT. - Corticotrophin-releasing factor, stress and behavior. Seminars in the Neurosciences 7:221-229, 1994.
127. Koob GF, Maldonado R, Stinus L. - Neural substrates of opiate withdrawal. Trends in Neurosciences 15:186-191, 1992.
128. Koob GF, Markou A, Weiss F, Schulteis G. - Opponent process and drug dependence: Neurobiological mechanisms. Seminars in the Neurosciences 5:351-358, 1993.
129. Koob GF, Pettit HO, Ettenberg A, Bloom FE. - Effects of opiate antagonists and their quaternar; derivatives on heroin self-administration in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 229:481-486, 1984.
130. Koob GF, Rassnick S, Heinrichs S, Weiss F. - Alcohol, the reward system and dependence. In: Jansson B, Jomvall H, Rydberg U, Terenius L, Vallee BL, Eds. Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse. Proceedings of Nobel Symposium on Alcohol. Basel: Birhauser Verlag, 103-114, 1994.
131. Koob GF. - Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. Trends in Pharmacological Sciences 13:177-184, 1992.
132. Koob GF. - Dopamine, addiction and reward. Seminars in the Neurosciences 4:139-148, 1992.
133. Koob GF. - Animal models of drug addiction. In: Bloom FE, Kupfer DJ, Eds. Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press, 759-772, 1995.

134. Kosten TA, Miserendino MJD, Chi S, Nestler EJ. - Fischer and Lewis rats strains show differential cocaine effects in conditioned place preference and behavioral sensitization but not in locomotor activity or conditioned taste aversion. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 269:137-144, 1994.
135. Kosten TA. - Clonidine attenuates conditioned aversion produced by naloxone-precipitated opiate withdrawal. European Journal of Pharmacology 254:59-63, 1994.
136. Labouvie EW, Pandina RJ, White HR, Johnson V. - Risk factors of adolescent drug use: An affect-based interpretation. J Subst Abuse 2:265-285, 1990.
137. Landry DW, Zhao K, Yang GX, Glickman M, Georgiadis TM. - Antibody-catalyzed degradation of cocaine. Science 259:1899-1901, 1993.
138. Lettieri DJ. - Drug abuse: A review of explanations and models of explanations. Adv Alcohol Subst Abuse 4:9-40, 1985.
139. Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, Seeley JR, Andrews JA. - Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. J Abnorm Psychology 102(1): 133-144, 1993.
140. Li TK, Lumeng L, McBride WJ, Waller MB, Murphy JM. - Studies on an animal model of alcoholism. In: Braude C, Chao HM, Eds. Genetic and Biological Markers in Drug Abuse and alcoholism. Washington DC: National Institute on Drug Abuse, 41-49. 1986.
141. Li TK, Lumeng L. - Alcohol preference and voluntary alcohol intakes of inbred rat strains and the NIH heterogeneous stock of rats. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 8:485-486, 1984.
142. Littleton J, Little H, Laverty R. - Role of neuronal calcium channels in ethanol dependence: From cell cultures to the intact animal. Annals of the New York Academy of Sciences 654:324-334, 1992.
143. Maddahian E, Newcomb MD, Bentler PM. - Adolescent's substance use: Impact of ethnicity, income, and availability. Adv Alcohol Subst Abuse 5:63-78, 1986.
144. Maldonado R, Koob GF. - Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. Brain Research 605:128-138, 1993.
145. Maldonado R, Stinus L, Gold LH, Koob GF. - Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, 261:669-77, 1992.
146. Malin DH, Lake JR, Carter VA, Cunningham JS, Hebert KM, Conrad DL, Wilson OB. - The nicotine antagonist mecamylamine precipitates nicotine abstinence syndrome in the rat. Psychopharmacology 115:180-184, 1994.
147. Malin DH, Lake JR, Carter VA, Cunningham JS, Wilson OB. - Naloxone precipitates abstinence syndrome in the rat. Psychopharmacology 112:339-342, 1993.
148. Markou A, Koob GF. - Post-cocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. Neuropharmacology 4:17-26, 1991.
149. Marlatt GA, Gordon JR. - Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors. New York: Guilford Press, 1985.
150. Marlatt GA, Baer JS, Donovan DM, Kivlahan DR. - Addictive behaviors: Etiology and treatment. Ann Rev Psychol, 3:223-252, 1988.
151. Matsuda L, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. - Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346:561-564, 1990.
152. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. - Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 326:1250-1256, 1992.
153. McGee L, Newcomb MD. - General deviance syndrome: Expanded hierarchical evaluations at four ages from early adolescence to adulthood. J Consult Clin Psychol 60:766-776, 1992.

154. Medina AS, Wallace HM, Ralph NR, Goldstein H. - Adolescent health in Alameda County. J Adolesc Health Care, 2:175-182, 1982.
155. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnie JC, Sellers MS. - Operant analysis of human heroin self-administration and the effects of naltrexone. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 216:45-53. 1981.
156. Miaskowski C, Sutters KA, Taiwo YO, Levine JD. - Antinociceptive and motor effects of delta/mu and kappa/mu combinations of intrathecal opioid agonists. Pain 49:137-144, 1992.
157. Miczek KA, DeBold JF, Haney M, Tidey J, Vivian J, Weerts E. - Alcohol, drugs of abuse, aggression and violence. In: Reis AJ, Miczek KA, Roth JA, Eds. Understanding and PreventingViolence: Biobehavioral Perspectives on Violence, Vol. 2. Washington, DC: National Academy Press, 245-514, 1994.
158. Mullani NA, Volkow ND. - Positron emission tomography instrumentation: A review and update. American Journal of Physiological Imaging 7:121-135, 1992.
159. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No. 26. Rockville, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 157-168, 1994.
160. National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug Abuse: Main Findings. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse, 1991.
161. Needle RH, Su SS, Doherty WJ. - Divorce, remarriage, and adolescent substance use: A prospective longitudinal study. J Marriage Fam 52:157-169, 1990.
162. Nestler EJ, Fitzgerald LW, Self DW. - Neurobiology of substance abuse. APA Annual Review of Psychiatry 14:51-81, 1995.
163. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. - Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. Neuron 11:995-1006, 1993.
164. Nestler EJ. - Molecular mechanisms of drug addiction. Journal of Neuroscience 12:2439-2450, 1992.
165. Nestler EJ. - Molecular neurobiology of drug addiction. Neuropsychopharmacology 11:77-87, 1994.
166. Newcomb MD. - Drug use and intimate relationships among women and men: Separating specific from general effects in prospective data using structural equations models. J Consult Clin Psychol 62:463-476, 1994.
167. Newcomb MD. - Substance abuse and control in the United States: Ethical and legal issues. Soc Sci Med 35:471-479, 1992.
168. Newcomb MD. - Understanding the multidimensional nature of drug use and abuse: The role of consumption, risk factors, and protective factors. In: Glantz MD, Pickens R. Eds. Vulnerability to Drug Abuse. Washington, DC: American Psychological Association, 255-297, 1992.
169. Newcomb MD, Bentler PM. - Antecedents and consequences of cocaine use: An eight-year study from early adolescence to young adulthood. In: Robins L, Ed. Straight and Devious Pathways from Childhood to Adulthood. New York: Cambridge Press, 1990.
170. Newcomb MD, Bentler PM. - Cocaine use among adolescents: Longitudinal associations with social context, psychopathology, and use of other substances. Addict Behav 11:263-273, 1986.
171. Newcomb MD, Bentler PM. - Cocaine use among young adults. Adv Alcohol Suhst Abuse 6:73-96, 1986.
172. Newcomb MD, Bentler PM. - Consequences of Adolescent Drug Use: Impact on the Lives of Young Adults. Beverly Hills, CA: Sage, 1988.
173. Newcomb MD, Bentler PM. - Frequency and sequence of drug use. A longitudinal study from early adolescence to young adulthood. J Drug Educ 16:101-120, 1986.
174. Newcomb MD, Bentler PM. - Impact of adolescent drug use and social support on problems of young adults: A longitudinal study. J Abnorm Psychol 97:64-75, 1988.

175. Newcomb MD, Bentler PM. - Substance use and abuse among children and teenagers. Am Psychol 44:242-248, 1989.
176. Newcomb MD, and Bentler PM. - The impact of family context, deviant attitudes, and emotional distress on adolescent drug use: Longitudinal latent variable analyses of mothers and their children. J Res Pers 22:154-176, 1988.
177. Newcomb MD, Bentler PM. - The impact of late adolescent substance use on young adult health status and utilization of health services: A structural equation model over four years. Soc SciMed 24:71-82, 1987.
178. Newcomb MD, Felix Ortiz M. - Multiple protective and risk factors for drug use and abuse: Cross-sectional and prospective findings. J Pers Soc Psychol 63:280-296, 1992.
179. Newcomb MD, Harlow LL. - Life events and substance use among adolescents: Mediating effects of perceived loss of control and meaninglessness in life. J Pers Soc Psychol 51:564-577, 1986.
180. Newcomb MD, McGee L. - The influence of sensation seeking on general deviance and specific problem behaviors from adolescence to young adulthood. J Pers Soc Psychol 61:614-628, 1991.
181. Newcomb MD, Maddahian E, Bentler PM. - Risk factors for drug use among adolescents: Concurrent and longitudinal analyses. Am J Pub Health 76:525-531, 1986.
182. Newcomb MD, Maddahian E, Skager R, Bentler PM. - Substance abuse and psychosocial risk factors among teenagers: Associations with sex, age, ethnicity, and type of school. Am J Drug Alcohol Abuse 13:413-433, 1987.
183. O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. - Integrating systemic cue exposure with standard treatment in recovering drug dependent patients. Addictive Behaviors 15:355-365, 1990.
184. O'Brien CP, Eckardt MJ, Linnoila VMI. - Pharmacomerapy of alcoholism. In: Bloom FE, Kupfer DJ Eds. Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. New York: RavenPress. 1745-1755, 1995.
185. O'Brien CP, Testa T, O'Brien TJ, Brady JP, Wells B. - Conditioned narcotic withdrawal in humans. Science 195:1000-1002, 1977.
186. O'Brien CP. - Experimental analysis of conditioning factors in human narcotic addiction. Pharmacological Reviews 27:535-543, 1975.
187. Oetting ER, Beauvais F. - Adolescent drug use: Findings of national and local surveys. J Consult Clin Psychol 58:385-394, 1990.
188. Olds J. - Hypothalamic substrates of reward. Physiological Reviews 42:554-560, 1962.
189. Olds J, Milner P. - Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology 47:419-427, 1954.
190. Parsons LH, Koob GF, Weiss F. - Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 274:1182-1191, 1995.
191. Paton S, Kessler RC, Kandel DB. - Depressive mood and illegal drug use: A longitudinal analysis. J Genet Psvchol 131:267-289, 1977.
192. Peele S. - What can we expect from treatment of adolescent drug and alcohol abuse? Pediatrician 14:62-69, 1987.
193. Piazza PV, Deminiere JM, Le Moal M, Simon H. - Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. Science 245 -.1511-1513, 1989.
194. Piazza PV, Deroche V, Deminiere JM, Maccari S, Le Moal M, Simon H. - Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: Implications for sensation-seeking behaviors. Proceedings of the rational Academy of Sciences (USA) 90:11738-11743, 1993.

195. Piazza PV, Maccari S, Deminiere JM, Le Moal M, Mormede P, Simon H. - Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 88:2088-2092. 1991.
196. Pickens RW, Svikis DS. - Genetic vulnerability to drug abuse. NIDA Research Monograph 89:1-8, 1988.
197. Rasmussen K, Aghajanian GK. - Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: Attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis. Brain Research 505:346-350, 1989.
198. Rasmussen K, Beitner-Johnson D, Krystal JH, Aghajanian GK, Nestler ET. - Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. Journal of Neuroscience 10:2308-2317, 1990.
199. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. - Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Journal of the American Medical Association, 264:2511-2518, 1990.
200. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. - Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. JAMA 264(19): 2511-2518, 1990.
201. Ricaurte GA, Fomo LS, Wilson MA, De Lanney LE, Molliver ME, Langston JW. - 3,4 Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) selectively damages central serotonergic neurons in non-human primates. J Am Med Assoc 260:51-55, 1988.
202. Richardson, M.A. - "Psychosocial Predictors and Consequences of Recent Drug Use Among Anglo an Hispanic Children and Adolescents. " University of California, Los Angeles, 1993.
203. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. - Cocaine receptors on dopamine transporters are relate to self-administration of cocaine. Science 237:1219-1223, 1987.
204. Robbins S, Ehrman R, Childress AR, O'Brien CP. - Using cue reactivity to screen medications for cocaine abuse: Amantadine hydrochloride. Addictive Behaviors 17:491-499, 1992.
205. Robinson TE, Berridge KC. - The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. Brain Research Reviews 18:247-291, 1993.
206. Rogers LW, Ackermann RJ. - SPECT instrumentation. American Journal of Physiological Imaging, 7:105-120, 1992.
207. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. - Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. Archives of General Psychiatry 48:43-51, 1991.
208. Rounsaville BJ, Dolinsky ZS, Babor TF, Meyer R. - Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. Archives of General Psychiatry 44:505-513, 1987.
209. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD, Wither CH. - Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. Archives of General Psychiatry 39:161-166, 1982.
210. Russell MA. - The future of nicotine replacement. British Journal of Addiction 86(5): 653-658, 1991.
211. Samson HH, Harris RA. - Neurobiology of alcohol abuse. Trends in Pharmacological Science 13:206-211, 1992.
212. Sapolsky RM. - Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
213. Schaefer GJ, Michael RP. - Changes in response rates and reinforcement thresholds for intracranial self-stimulation during morphine withdrawal. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 25(6): 1263-1269, 1986.
214. Scheier LM, Newcomb MD. - Differentiation of early adolescent predictors of drug use versus abuse: A developmental risk factor model. J Subst Abuse 3:277-299, 1991.

215. Scheier LM, Newcomb MD. - Psychosocial predictors of drug use initiation and escalation: An expansion of the multiple risk factors hypothesis using longitudinal data. Contemp Drug Prob, 18: 31-73, 1991.
216. Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. - Decreased brain reward produced by ethanol withdrawal. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 92:5880-5884, 1995.
217. Schulteis G, Markou A, Gold LH, Stinus L, Koob GF. - Relative sensitivity to naloxone of multiple indices of opiate withdrawal: A quantitative dose-response analysis. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 271:1391-1398, 1994.
218. Schuster CR, Greenwald MK, Johanson CE, Heishman S. - Measurement of drug craving during naltrexone-precipitated withdrawal in methadone-maintained volunteers. Experimental and Clinical Psychopharmacology, 3:424-431, 1995.
219. Seiden LS, Fisehman MW, Schuster CR. - Long-term methamphetamine induced changes in brain catecholamines in tolerant rhesus monkeys. Drugs and Alcohol Dependence, 1:215-219, 1975.
220. Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. - Opposite modulation of cocaine seeking behavior by Dl- and D2-like dopamine receptor agonists. Science 271:1586-1589, 1996.
221. Self DW, Nestler EJ. - Molecular mechanisms of drug reinforcement and craving. Annual Review of Neuroscience 18:463-495, 1995.
222. Shaham Y, Stewart J. - Exposure to mild stress enhances the reinforcing efficacy of intravenous heroin self-administration. Psychopharmacology 114:523-527, 1994.
223. Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. - Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 72:3092-3096, 1975.
224. Shedler J, Block J. - Adolescent drug use and psychological health: A longitudinal inquiry. Am Psychol 45:612-630, 1990.
225. Sklair-Tavron L, Shi WX, Bunney BS, Nestler EJ. - Morphological evidence of changes induced in the ventral tegmental area by chronic morphine treatment. Society of Neuroscience Abstracts, 21:1059, 1995.
226. Slikker W, Brocco MJ, Killam KF. - Reinstatement of responding maintained by cocaine or thiamylal. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 228:43-52, 1984.
227. Sorg BA, Kalivas PW. - Behavioral sensitization to stress and psychostimulants: Role of dopamine and excitatory amino acids in the mesocorticolimbic system. Seminars in the Neurosciences, 5:343-350, 1993.
228. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. - Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 89:2046-2050, 1992.
229. Stacy AW, Newcomb MD, Bentler PM. - Interactive and higherorder effects of social influences or drug use. J Health Soc Behav, 33:226-241, 1992.
230. Stein L. - Chemistry of reward and punishment. In: Efron D. Ed. Psychopharmacology, A Review of Progress (1957-1967). Public Health Service Publication No. 1836. Washington, DC: U.S. Govemmen Printing Office. 105-123, 1968.
231. Stewart J, de Wit H, Eikelboom R. - Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. Psychological Review 91:251-268, 1984.
232. Stewart J, de Wit H. - Reinstatement of drug-taking behavior as a method of assessing incentive motivational properties of drugs. In: Bozarth MA, Eds. Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs. New York: Springer-Verlag. 211-227, 1987.
233. Tabakoff B, Hofrman PL. - Alcohol: Newobiology. In: Lownstein JH, Ruiz P, Millman RB, Eds. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. Baltimore: Williams&Wilkins, 152-185, 1992.

234. Takahashi JS, Pinto LH, Vitatema MH. - Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. Science 264:1724-1733, 1994.
235. Taylor JR, Elsworth JD, Garcia EJ, Grant SJ, Roth RN, Redmond DE Jr. - Clonidine infusions into the locus coeruleus attenuate behavioral and neurochemical changes associated with naloxone-precipitated withdrawal. Psychopharmacology 96:121-131, 1988.
236. Thompson T, Schuster CR. - Morphine self-administration, food-reinforced and avoidance behaviors in rhesus monkeys. Psychopharmacology 5:87-94, 1964.
237. Tiffany ST, Singleton E, Haertzen CA, Henningfield JE. - The development of a cocaine craving questionnaire. Drug and Alcohol Dependence 34:19-28, 1993.
238. Tiffany ST. - A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and non-automatic processes. Psychological Review 97:147-168, 1990.
239. Tolan P. - Socio-economic, family, and social stress correlates of adolescent antisocial and delinquent behavior. J Abnorm Child Psychol 16:317-33 1, 1988.
240. Trujillo K, Akil H. - Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science 251:85-87, 1991.
241. Vezina P, Stewart J. - Amphetamine administered to the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: Lack of conditioned effects. Brain Research 516:99-106, 1990.
242. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer D, Dewey S, Wolf AP. - Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. Synapse 14:169-177, 1993.
243. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A. - Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. American Journal of Psychology 148:621-626. 1991.
244. Volpicelli R, Davis MA, Olgin JE. - Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. Life Science 38:841-847, 1986.
245. Wall PD, Melzack R. - Textbook of Pain. 3rd Ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994.
246. Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. - Basal extraceullular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. Brain Research, 493:314-318, 1992.
247. WHO (World Health Organization). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Geneva: WHO. 1992.
248. Wikler A, Pescor F. - Classical conditioning of the morphine abstinence phenomenon. Reinforcement of opioid drinking behavior and relapse in morphine addicted rats. Psychopharmacologia 10:255-284, 1967.
249. Wikler A. - Dynamics of drug dependence: Implications of a conditioning theory for research and treatment. Archives of General Psychiatry 28:611-616, 1973.
250. Wills TA, Vaccaro D, McNamara G. - The role of life events, family support, and competence in adolescent substance use: A test of vulnerability and protective factors. Am J Community Psychol 20(3): 349-374, 1992.
251. Wise RA. - The brain and reward. In: Liebman JM, Cooper SJ, Eds. The Neuropharmacological Basis of Reward. Oxford: Clarendon Press. 377-424, 1989.
252. Woods JH, Schuster CR. - Reinforcement properties of morphine, cocaine, and SPA as a function of unit dose. International Journal of the Addictions 3:231-236, 1968.
253. Woolley CS, McEwen BS. - Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. Journal of Neuroscience, 14:7680-7687, 1995
254. Woolverton WL, Johnson KM. - Neurobiology of cocaine abuse. Trends in Pharmacological Sciences 13:193-205, 1992.

255. Woolverton WL. - Effects of a D 1 and D2 dopamine antagonist on the self-administration of cocaine and piribedil by rhesus monkeys. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 24:531-535, 1986.
256. Yaksh TL, Malmberg AB. - Central pharmacology of nociceptive transmission. In: Wall PD, Melzack R, Eds. Textbook of Pain. 3rd Ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 165-200, 1994.
257. Young AM, Goudie AJ. - Adaptive processes regulating tolerance to behavioral effects of drugs. In: Bloom FE, Kupfer DJ, Eds. Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press. 733-742, 1995.
258. Yuste R, Denk W. - Dendritic spines are basic functional units of neuronal integration. Nature 375:682-684, 1995.
259. Zucker RA, Gomberg ES. - Etiology of alcoholism reconsidered: The case for a biopsychosocial approach. Am Psychol, 41:783-793, 1986.

Capitolul 20. INTOXICAŢIA ACUTĂ, SUPRADOZA, SEVRAJUL PRINCIPALELOR CATEGORII DE DROGURI

Cătălina Lionte, Mihai Frasin

1. OPIACEE

Termenul de opiaceu se referă la derivaţi naturali de mac (morfina, codeina), iar termenul de opioid include şi derivaţii sintetici (Fentanil) sau semisintetici (Hidrocodon). Intoxicaţia acută cu opiacee sau supradoza este cauza principală de deces la toxicomani. Accidentele survin prin administrare parenterală în exces, datorită concentraţiilor variabile ale amestecurilor folosite (în cazul heroinei), la începători sau la dezintoxicaţi care reiau consumul (recădere).

Narcoticul folosit cel mai frecvent ilegal este heroina, produsă prin acetilarea morfinei. Alte narcotice (tabel 1) sunt: metadona, morfina, codeina, meperidina, hidromorfonul (Dilaudid) şi oxicodonul (Percodan) etc.

MORFINA

Este un analgezic puternic care se găseşte în proporţie de 10% în opium – pulberea obţinută din latexul uscat al capsulelor imature al anumitor specii de mac (Papaver somniferum), în special cel indian, care se cultivă pe scară largă în India (pentru producerea morfinei utilizate în scop medical), în „Triunghiul de aur" (Thailanda, Laos, Birmania), în „Cornul de aur" (Afganistan, Pakistan), în Liban (valea Bekaa) şi în diverse alte regiuni (Columbia). Latexul uscat constituie opiumul, el însuşi consumat pe scară largă în Europa în trecut, din care se izolează codeina, morfina şi papaverina. Morfina serveşte ca punct de plecare pentru prepararea heroinei, fie cea consumată ca drog, fie cea utilizată ca analgezic, în ţările care utilizează acest derivat în practica medicală.

OPIUMUL

Este utilizat doar ocazional. Consumul nu pune o problemă în Europa, dar există peste 2 milioane de consumatori regulaţi de opium, în Extremul Orient.

Tabel 1. Agonişti şi antagonişti opioizi uzuali

Opioide clasice	Exemple
Opium natural	***Opium*** ***Tinctură de opium*** - agonist natural ***Paregoric*** - tinctură de opium camforată ***Morfină*** - substanţă naturală, compusul standard. ***Codeină*** **-** agonist natural, adesea combinat cu paracetamolul, cu efect antitusiv. Pentru a avea efect analgezic trebuie metabolizat în morfină.
Derivaţi sintetici	**1. Morfină şi congeneri** ***Heroină*** **-** agonist semisintetic, derivat din morfină (diacetilmorfină). ***Hidromorfon*** (Dilaudid) - agonist semisintetic. ***Oximorfon*** (Numorfan) ***Hidrocodon*** ***Oxicodon*** **-** agonist semisintetic, cu durată lungă de acţiune.
Derivaţi sintetici	**2. Meperidină şi congeneri** ***Meperidină hidroclorică*** (Petidină, Demerol) - agonist sintetic; metabolitul este convulsivant; sindrom serotoninergic. ***Anileridine*** (Leritine) ***Difenoxilat hidroclorid şi sulfat de atropină*** (Lomotil) - agonist sintetic, combinat cu atropina, folosit ca antidiareic. ***Fentanil*** (Sublimaze) - agonist sintetic foarte puternic, cu acţiune scurtă. ***Derivaţi de Fentanil şi "China albă"*** ***Loperamid*** (Imodium) - Agonist sintetic folosit ca antidiareic. ***Alfaprodin*** (Nisentil)
Derivaţi sintetici	**3. Alţii** ***Pentazocin hidroclorid*** (Talwin) - agonist-antagonist semisintetic, cu acţiune psihotomimetică. ***Butorfanol tartrat*** (Stadol) - agonist-antagonist semisintetic. ***Metadonă*** (Dolophine) - agonist sintetic cu durată lungă de acţiune, e folosit în terapia de substituţie a dependenţei de opioide. ***Nalbufin hidroclorid*** (Nubain) ***Naloxonă*** (Narcan) - antagonist semisintetic, cu durată lungă de acţiune. ***Naltrexonă*** (Trexan) - semisintetic, durată foarte lungă de acţine. ***Buprenorfină*** (Buprenex)
Opioide noi	**Exemple**
	Dextromoramide (Palfium) ***Dextrometorfan*** (Robitussin) - agonist semisintetic, cu efect antitusiv, fără a avea proprietăţi analgezice. E utilizat abuziv pentru efectele psihotomimetice. ***Dezocine*** (Dalgan) ***Ketobemidonă*** (Ketogin) ***Meptazinol hidroclorid*** (Meptid) ***Nalmefen*** (Revex) - antagonist semisintetic, cu durată lungă de acţiune. ***Pentamorfon*** ***Propoxifen*** (Darvon) **-** agonist sintetic; în supradoză produce convulsii, aritmii cardiace. ***Tilidine hidroclorid*** (Valoron) ***Tramadol hidroclorid*** (Ultram) - agonist sintetic; la doze terapeutice poate da convulsii.

HEROINA

Este un analog de sinteză (diacetilmorfină), descoperit în 1874 şi prescris iniţial între altele ca medicament anti-infecţios. În ultimii ani, se constată o adevărată epidemie de intoxicaţii cu heroină, atât în S.U.A., unde numărul urgenţelor produse prin consumul heroinei s-a dublat în ultimii 4 ani, cât şi în România, unde se constată creşterea număruli de consumatori tineri (sub 30 ani). La pesrsoanele care-şi injectează regulat heroină, rata medie a mortalităţii este de 2% pe an, jumătate din aceasta fiind atribuită supradozelor de heroină.

Mod de acţiune

Heroina se absoarbe rapid pe toate căile de administrare. Este mai liposolubilă decât morfina şi alte opiacee, astfel ea traversează bariera hemato-encefalică în 15-20 secunde şi atinge niveluri ridicate în creier. 68% din heroina administrată i.v. se fixează în creier, spre deosebire de mai puţin de 5% din morfina administrată i.v. Această liposolubilitate permite dispunerea rapidă a heroinei şi metaboliţilor săi în SNC şi este cauza atât a efectului de vârf („rush") experimentat de consumatori, cât şi a toxicităţii sale. În 5-10 minute, heroina din SNC este hidrolizată în monoacetilmorfină. În 20-30 minute, monoacetilmorfina este metabolizată în morfină.

Heroina, precum morfina şi alte opiacee, se fixează specific pe receptorii membranari izolaţi în majoritatea ţesuturilor (opioreceptori). Ei sunt abundenţi la nivel spinal, în substanţa lui Rolando, în subtanţa gri peri-apeductală (de unde o parte importantă a acţiunii analgezice), în diverse zone ale rafeului, în hipotalamus şi sistemul limbic (de unde manifestările euforice). S-au izolat liganzii endogeni, endorfinele.

S-au identificat mai multe clase de receptori, a căror situare şi funcţie proprie explică diversitatea acţiunilor farmacologice ale opiaceelor, care, după structură, au o afinitate variabilă pentru un tip sau altul de receptor (tabel 2).

Tabel 2. Receptorii implicaţi în efectele farmacologice ale opiaceelor

μ1	Analgezie supraspinală Analgezie periferică Euforie	δ	Analgezie spinală Modularea funcţiei receptorilor μ Modularea receptorilor dopaminergici
μ2	Analgezie spinală Deprimare respiratorie Dependenţă fizică Tulburări de motilitate gastrointestinală Prurit Bradicardie Mioză	κ1	Analgezie spinală Mioză
		κ2	Psihotomimeză Disforie
		κ3	Analgezie supraspinală

Sunt posibile mai multe efecte la nivelul diferiţilor receptori, dar în mod obişnuit acestea sunt clasificate în: *agonişti* (μ1,μ2,κ); *agonişti-antagonişti* (agonist κ, antagonist μ) – produce simptome de abstinenţă la pacienţii dependenţi de opioide (μ); *antagonişti* (μ1,μ2,κ); *agonişti parţiali* (agonist μ1,μ2, antagonist κ). Heroina are efecte agoniste asupra receptorilor μ şi δ. Ţesuturile periferice (rinichi, ficat, sânge) pot hidroliza heroina în 6-monoacetilmorfină şi apoi în morfină. Orice morfină circulantă este transformată în morfină-3-glucuronid sau morfină-6-glucuronid de către ficat şi, într-o măsură mai mică, de rinichi (fig.1).

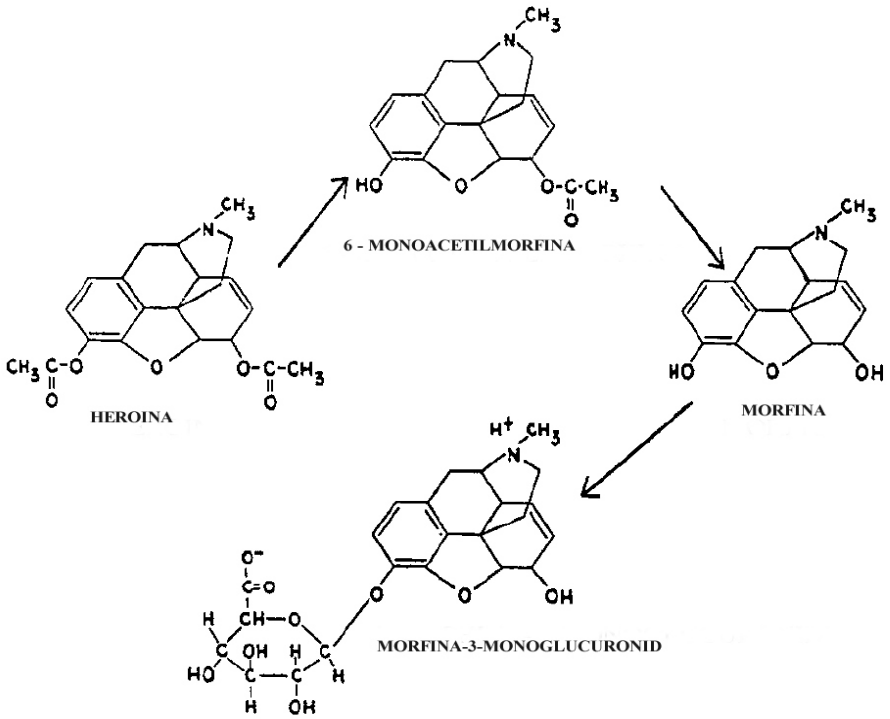


Fig.1. Căile de metabolizare ale heroinei

Aceşti compuşi hidrosolubili sunt mai uşor excretaţi în urină sau bilă. Morfină-6-glucuronidul are el însuşi proprietăţi analgezice semnificative.

Toleranţa are la origine faptul că sunt activate căile secundare de mediaţie, ca urmare a inhibiţiei căii principale în timpul impregnării opiacee. Ele tind să restabilească echilibrul perturbat. Subiectul, resimţind precis acest dezechilibru, creşte dozele de drog, pentru a contrablansa activarea acestor căi şi aşa mai departe. În timpul sevrajului, există o latenţă de câteva zile a activităţii acestor căi secundare şi de reluarea a activitaţii căii principale, pentru că mecanismele inhibitorii intervin din nou. Şi alte sisteme de mediatori sunt egal interesate în acest proces: acetilcolina, GABA, serotonina, dopamina etc. Agoniştii opiacei inhibă activitatea adenilciclazei şi sinteza diverselor prostaglandine, diminuând şi nivelul de camp. Toate aceste fenomene sunt la baza unei veritabile "toleranţe celulare".

Căile de administrare a heroinei

Heroina se prezintă sub formă de pudră albă, rareori sub formă pură, frecvent amestecată sau "diluată" cu substanţe variate: zahăr (ceea ce îi conferă o coloraţie aparte, de unde denumirea "brown sugar"), aspirină, antipirină, cafeină, chinină, stricnină, bicarbonat, talc, ciment, ipsos etc. În practică, alcaloidul ce provine din laboratoarele clandestine este rareori pur, conţine doar câteva procente de produs pur (2-8%, excepţional 15-25%), adesea deloc.

Consumatorul, va dilua în apă un pic de pudră de heroină, va adăuga adesea câteva picături de suc de lămâie (acid) şi va încălzi amestecul pentru a creşte solubilitatea pudrei. Preparatul este injectat apoi într-o venă (braţe, picioare, mâini, glezne, gambe, baza gâtului).

Heroina se poate inhala, fie pură („vânătoarea dragonului") fie asociată cu un alt drog, foarte adesea cocaina. Efectele determinate sunt mult mai slabe decât cele după injectare. Efectul maxim după administrarea i.v. se obţine la 1 minut, după inhalare sau administrarea i.m., efectul maxim apare în 3-5 minute, iar după administrarea subcutană, la 5-10 minute.

Activitatea farmacologică a heroinei.

Acţiunile acestui produs sunt extrem de variate (fig.2).

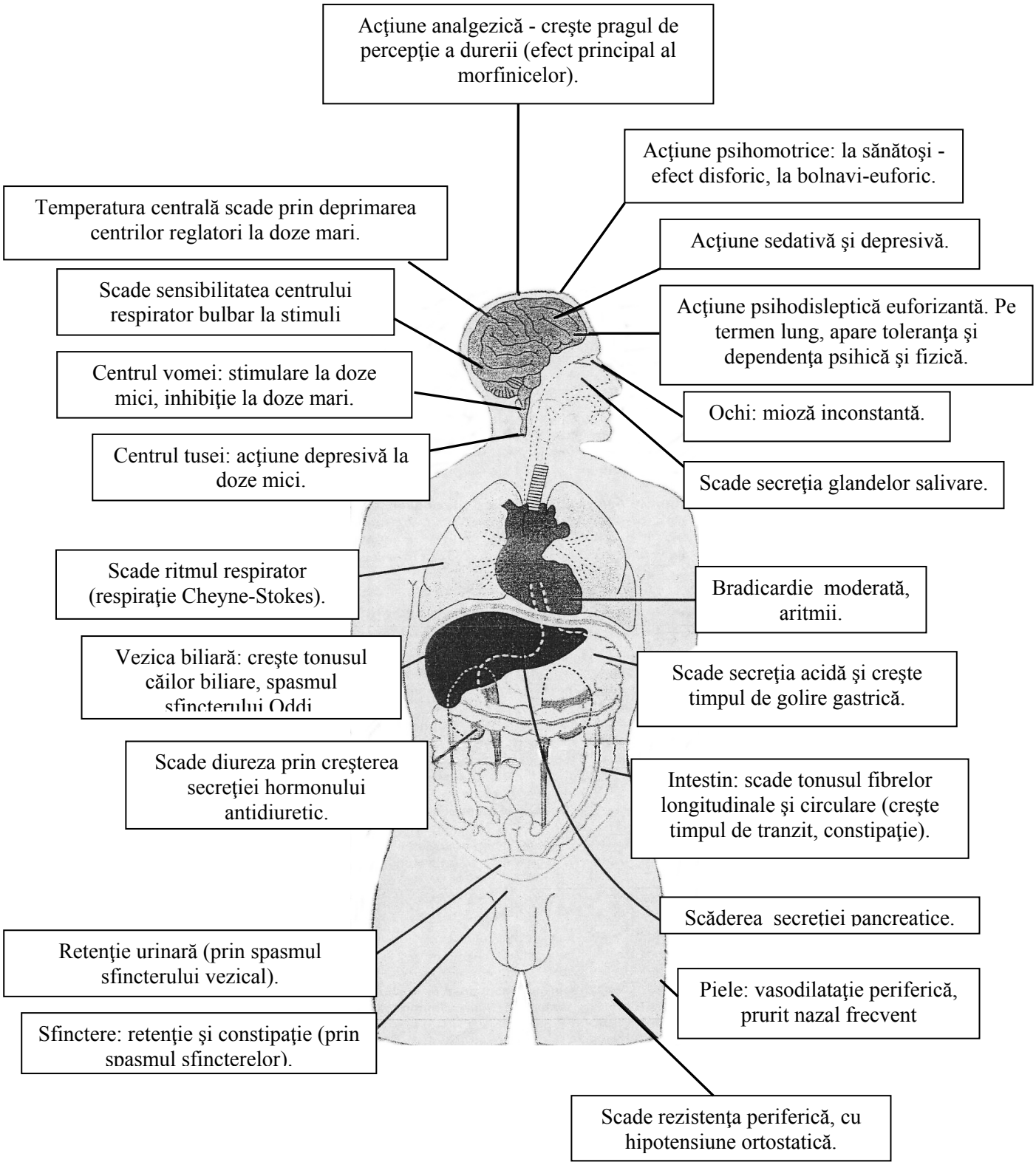

Acţiune analgezică - creşte pragul de percepţie a durerii (efect principal al morfinicelor).
Acţiune psihomotrice: la sănătoşi - efect disforic, la bolnavi-euforic.
Temperatura centrală scade prin deprimarea centrilor reglatori la doze mari.
Acţiune sedativă şi depresivă.
Scade sensibilitatea centrului respirator bulbar la stimuli
Acţiune psihodisleptică euforizantă. Pe termen lung, apare toleranţa şi dependenţa psihică şi fizică.
Centrul vomei: stimulare la doze mici, inhibiţie la doze mari.
Ochi: mioză inconstantă.
Centrul tusei: acţiune depresivă la doze mici.
Scade secreţia glandelor salivare.
Scade ritmul respirator (respiraţie Cheyne-Stokes).
Bradicardie moderată, aritmii.
Vezica biliară: creşte tonusul căilor biliare, spasmul sfincterului Oddi
Scade secreţia acidă şi creşte timpul de golire gastrică.
Scade diureza prin creşterea secreţiei hormonului antidiuretic.
Intestin: scade tonusul fibrelor longitudinale şi circulare (creşte timpul de tranzit, constipaţie).
Scăderea secreţiei pancreatice.
Retenţie urinară (prin spasmul sfincterului vezical).
Piele: vasodilataţie periferică, prurit nazal frecvent
Sfinctere: retenţie şi constipaţie (prin spasmul sfincterelor).
Scade rezistenţa periferică, cu hipotensiune ortostatică.

Fig. 2. Activitatea farmacologică a heroinei (opiaceelor)

Toţi agoniştii opiacei nu manifestă aceste efecte în acelaşi grad şi un agonist dat va produce manifestări variate în funcţie de susceptibilitatea individuală a consumatorului, natura „diluanţilor" şi gradul de diluţie, precum şi de o eventuală asociere în cadrul unei politoxicomanii (asociere frecventă cu cocaina).

Farmacologia heroinei explică de ce aceasta este de 7 ori mai toxică decât morfina şi de 3 ori mai toxică decât monoacetilmorfina, când este administrată i.v. Calea de administrare a drogului afctează puternic potenţialul heroinei de a cauza moarte sau supradoză. Majoritatea supradozelor fatale sau nonfatale se produc după administrarea i.v. a drogului.

La nivelul SNC, heroina induce o analgezie (căutată în terapeutică şi în al doilea rând de toxicomani), o senzaţie de extremă anxioliză. Toxicomanul pe cale i.v. va explica cu plăcere resimţirea unei euforii asociate cu o senzaţie ameţitoare de bine (aceasta este senzaţia de „flash" sau „rush"- efectul urmărit de toxicoman), fenomene asemănătoare unui orgasm. Această fază preliminară este fugace, predispusă la toleranţă şi este căutată compulsiv de consumatori, ceea ce explică creşterea regulată a dozelor pentru a regăsi aceste efect „magic". Urmează o fază de sedare şi stupor, în care subiectul rămâne indiferent la ceea ce-l înconjoară, timp de 1-3 ore, după caz. Efectul de „flash" se estompează apoi dispare total după un anumit timp. Heroina fiind mult mai liposolubilă decât morfina, tropismul său pentru SNC va fi de asemenea superior, de aici un „falsh" mai intens şi ca urmare o dependenţă ce se instalează mai rapid. Puterea sa (dependenţa psihică survenind adesea după 3-4 administrări) este explicaţia principală a conduitei adictive.

La nivelul aparatului respirator, heroina induce o depresie respiratorie proporţională cu doza, vârsta şi starea bolnavului. Ea afectează în special ritmul respiraţiei (tip Cheyne-Stokes) şi are ca rezultat o atingere directă a centrilor respiratori. Dezvoltarea toleranţei face toxicomanul mai puţin sensibil la această depresie. Ea va fi, ca şi morfina, la origine aunei acţiuni antitusive, grevată de o depresie a activităţii ciliare bronşice, la origine aunor posibile bronşite.

La nivelul cordului, morfinicele inhibă mecanismele responsabile de adaptarea homeostazică cardiacă. Hipotensiunea şi sincopele sunt destul de frevcente. Toxicitatea cardiacă descrisă la heroinomani rezultă în principal printr-o acţiune directă asupra miocardului, care, pentru anumiţi autori, nu ar avea legătură cu opioreceptorii, ci mai degrabă cu acţiunea anestezică locală (ea este puţin subiect de toleranţă). Supradoza ar putea declanşa o criză de aritmie urmată de un stop cardiac.

Aparatul digestiv. Activitatea emetizantă a heroinei este rapid abolită la toxicomani. Alcaloidul va antrena o întârziere a golirii gastrice (medicamentele administrate simultan vor avea absorbţia întârziată câteva ore), va diminua sau aboli contracţiile peristaltice intestinale şi va antrena constipaţie, agravată de scăderea generală a tuturor secreţiilor. Constipaţia manifestată la heroinomani nu dă toleranţă. Opiaceele cresc tonusul căilor biliare şi sunt susceptibile de a antrena un spasm al sfincterului Oddi, facilitând apariţia unei simptomatologii de colică biliară, cu creştera brutală a amilazelor şi lipazei. Acest spasm tinde să se atenueze odată cu dezvoltarea toleranţei. Se va observa de asemenea un spasm al căilor urinare, care cedează rapid odată cu cronicizarea toxicomaniei.

ANALGEZICE DE SINTEZĂ

Folosirea de către toxicomani a morfinicelor de sinteză este mai rar semnalată, doar ca rezultat al furturilor din farmacii sau cabinete medicale (trusele de urgenţă conţin opiacee) sau al traficului de reţete cu timbru sec, sustrase de la doctori. Actualmente se dezvoltă mai puţin acest consum, odată cu recurgerea la substanţe de substituţie ca buprenorfina (Temgesic) sau metadona. Numeroase laboratoare clandestine fabrică analogi morfinici, fie copiind moleculele comercializate în industria farmaceutică, fie creându-le ("drug design"). Derivatele de fentanil sunt de asemenea prizate datorită puterii de 10-50 ori mai mare decât a morfinei. Utilizarea lor se dovedeşte a fi delicată şi supradozele fatale sunt numeroase (1-3 ml de fentanil pot induce apnee mortală la un subiect care nu are toleranţă).

O menţiune specială poate fi făcută despre Codeină, care provoacă la anglo-saxoni o veritabilă "codeinomanie", diferită de cea din Franţa unde alcaloidul este rezervat în principal unei utilizări de substituţie. Totuşi, din ce în ce mai mulţi consumatori se orientează spre o utilizare cronică de comprimate ce conţin Codeină.

METADONA

A fost iniţial sintetizată în Germania în scopul de a substitui morfina, a cărei trafic a fost restrâns în perioada războiului, în anii '40. A fost utilizată în anii '60 ca drog de substituţie pentru a preveni recăderile toxicomanilor sevraţi, mai întâi în S.U.A., apoi în Marea Britanie şi Ţările de Jos. Caracteristicile sale toxocinetice explică interesul în această practică, fiind vorba de un agonist foarte puternic, activ per os, 24 ore. Cu toate acestea este susceptibilă de a genera ea însăşi o toxicomanie, de unde numeroasele rezerve emise în privinţa utilizării sale terapeutice.

Elemente de diagnostic clinic (tabel.3):

Sindromul intoxicaţiei acute cu opiacee, prima dată descris în 1970, se caracterizează prin triada:

- **tulburări ale stării de conştienţă (GCS < 12);**
- **deprimare respiratorie (< 12 respiraţii/minut);**
- **pupile miotice.**

Anamneza pacientului sau datele de la anturaj evidenţiază antecedentele, tratamente urmate, debutul şi modul de instalare a simptomelor, ora administrării, natura produsului, toxice asociate (alcool etc.) şi contextul psiho-social în care survine intoxicaţia.

Supradoza

În faţa unei come, este important de a determina care este etiologia sa (diabet, sincopă, etc.) şi, în caz de eşec, care este produsul toxic sau toxicele incriminate (heroina singură sau asociată, prezenţa alcoolului). Urgenţa este reală şi riscul implică recurgerea la serviciile de urgenţă. Tratamentul de elecţie este injectarea de Naloxon (Narcan) i.v., în doză de 0,4-2 mg, ce poate fi eventual repetată la interval de 2-3 minute. Acest antagonist nu are efecte depresoare respiratorii. Atunci când supradoza rezultă doar după folosirea opiaceelor, subiectul va ieşi din comă în câteva momente şi va deveni adesea agresiv şi agitat (trebuie supravegheată starea de conştienţă şi pregătit pentru intervenţei la nevoie). Dacă în urma unei doze cumulate de 10 mg nu este nici o ameliorare, va trebui modificat diagnosticul şi evocată o politoxicomanie. Totuşi, nu orice pacient care răspunde la Naloxon are un supradozaj de opiacee (pot avea convulsii sau traumatisme craniene închise). Cu toate acestea, spitalizarea va fi indispensabilă, pretext de a face un bilanţ chiar sumar, şi de a preveni recurenţa depresiei respiratorii, Naloxona având o durată de acţiune scurtă. În timpul unei supradoze de metadonă, acest risc de depresie ar putea persista până la 24 ore.

Drogodependenţa la opiacee şi etapele sale sunt prezentate în tabelul 4.

Caracteristicile acestor pacienţi:

- imaturi, impulsivi, nu respectă normele;
- caută mulţumire imediată;
- sunt incapabili să păstreze drogul (consumă totul, fără a mai păstra pentru a doua zi);
- trecere reflexă la acţiune;
- iresponsabilitate;
- pasivitate;
- incapacitate de a învăţa din greşeli;
- sărăcie emoţională, intelectuală;
- mare abilitate de a spune micniuni;
- lipsa igienei personale;
- anestezie morală, sexuală;
- pierd motivaţiile vitale;
- ritmul somn/veghe inversat;
- agresivitate brutală împotriva propriei personae;
- abandonează studiile/serviciul.

Tabel.3. Tabloul clinic al intoxicaţiei, sevrajului şi supradozei de heroină

Intoxicaţia acută	- somnolenţă; - depresie respiratorie; - mioză;	- congestie conjunctivală; - euforie; - hipotensiune, bradicardie; - greaţă, vărsături; - prurit.
Supradoza	- mioză punctiformă (în caz de hipoxie cerebrală, pupilele pot fi midriatice); - hipoventilaţie; bradipnee; un episod de polipnee cu cianoza extremităţilor va anunţa un EPA. - HTA, secundară hipoxiei; sau hipoTA, anunţând un episod de insuficienţă cardiacă cu colaps; - tulburări de conştienţă – somnolenţă până la comă (profundă, calmă, hipotonică areflexică); - hipotermie; - locul injectării poate fi sau nu vizibil (drogul poate fi inhalat sau ingerat).	
Sevrajul sau abstinenţa (după 24-36 ore de la ultima doză de metadonă)	***Anticipaţia*** (la 3-4 ore după ultima doză) – semnele apar odată cu estomparea efectelor acute ale heroinei.	- teamă de sevraj; - anxietate; - ahtiat după drog, caută drogul.
	Faza precoce (8-10 ore după ultima doză)	- anxietate; nelinişte; căscat; - greţuri; transpiraţii; nas înfundat; - rinoree; lăcrimare; midriază; - crampe stomacale; - comportament de căutare a drogului.
	Perioada de stare (1-3 zile de la ultima doză)	- anxietate severă; tremurături; - nelinişte; piloerecţie; - vărsături; diaree; - spasme musculare (la picioare); dureri musculare; - tensiune arterială crescută; tahicardie; - febră; frisoane; - comportament impulsiv de căutare a drogului.
	Abstinenţă prelungită (până la 6 luni)	- hipotensiune; bradicardie; - insomnie; pierderea energiei, a apetitului; - dorinţă aprigă pentru drog indusă de stimuli.

Tabel 4. Etapele prin care trece drogodependenţa de opiacee

"Luna de miere" (nirvana)	⇒ Când o persoană intră în contact cu heroina, îşi schimbă total viaţa, are o stare absolută de fericire, traduce toată viaţa sa în heroină. ⇒ Această stare va dispare într-o zi şi dacă nu consumă heroina se va simţi prost, dar nu ştie încă de ce. ⇒ Când va face asocierea că starea proastă se datorează lipsei drogului se produce sindromul de abstinenţă.
Etapa ireflexivă	⇒ Subiectul e conştient că are sindrom de abstinenţă. ⇒ Adoptă automat un comportament impulsiv, ireflexiv, ca să rezolve rapid această situaţie. ⇒ Va manipula pe cei din jur, va spune orice pentru a i se rezolva imediat starea proastă pe care o are. ⇒ Are fantezia că îşi rezolvă abstinenţa şi apoi va consuma heroina controlând consumul. ⇒ Psihiatrul sau cei implicaţi în tratamentul acestei situaţii treuie să-i dea speranţa că dacă se hotărăşte să renunţe la drog, poate fi ajutat.
Pregătirea pentru tratament	⇒ Pacientul e conştient că nu mai poate trăi cu heroină, dar fără heroină nu ştie să trăiască. ⇒ Ajunge la concluzia că ce a făcut în viaţă nu a ajutat la nimic. ⇒ În această etapă se pot produce supradozări – persoana nu ştie să trăiască fără heroină. ⇒ Specialistul trebuie să ştie în această etapă în ce situaţie vitală se află acel pacient.
Tratament	⇒ S-a început programul de tratament (dezintoxicare). ⇒ Pacientul învaţă cum se trăieşte cu şi fără heroină.

Confirmarea paraclinică

1. Dozarea opiaceelor în sânge şi urină.
2. Examen toxicologic (asociere de toxice).
3. Radiografii toracice utile în caz de edem pulmonar, sindrom de bronhoaspiraţie.
4. Serologia pentru hepatită B,C, HIV - la pcaienţii cu consum cronic.
5. ECG - evidenţiază tulburări de ritm, tulburări difuze de repolarizare, patologie asociată.

Diagnostic diferenţial

Sevrajul trebuie diferenţiat de unele afecţiuni febrile sau sepsis.

Intoxicaţia acută sau supradoza trebuie diferenţiate de hipoglicemie, accidentul vascular cerebral, come de altă etiologie.

Complicaţiile abuzului de narcotice:

1. **Cutanate**: urmele repetatelor injecţii intravenoase (i.v.); semnele administrării subcutane (ulcere mici, ovale, sau leziuni atrofice hiperpigmentate).
2. **Infecţii**: sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA); abcese, celulite la mâini şi antebraţe; tromboflebite septice la membrele inferioare; anevrisme micotice localizate cerebral, la gât şi în zona inghinală; endocardite; malaria; tetanos.
3. **Complicaţii pulmonare**: pneumonii; abces pulmonar; tuberculoză; edem pulmonar; hipertensiune pulmonară angiotrombotică şi cord pulmonar (secundare embolizării recurente cu preparate orale injectate i.v. sau alte impurităţi în circulaţia pulmonară); infarcte pulmonare (complicaţie a endocarditei cordului drept).
4. **Complicaţii hepatice**: hepatite acute sau cronice.
5. **Complicaţii gastro-intestinale**: ileus; boală hemoroidală (secundară constipaţiei induse de drog);
6. **Complicaţii ale sistemului nervos central**: mononevrite traumatice; convulsii (supradozajul de heroină şi meperidină); crize jacksoniene; hemoragie subarahnoidiană (secundară anevrismelor micotice sau angeitelor necrotizante); abcese medulare epidurale; mielite transverse ale segmentelor toracice ale măduvei spinării (la pacienţi care reiau injectarea heroinei după 1- 6 luni de abstinenţă); sindrom Horner (după injectare la nivelul gâtului); polinevrită asemănătoare sindromului Guillain – Barré.
7. **Complicaţii musculare, osteo-articulare**: fasciită necrozantă; necroză generalizată a muşchilor scheletici, fără legătură cu compresia musculară; rabdomioliză; artite septice; osteomielite.
8. **Complicaţii obstetricale şi ginecologice**: amenoree secundară, oligo- sau hipomenoree; incidenţă crescută a toxemiei gravidice; naştere prematură; copii cu retard în creştere; nou-născuţi cu sindrom de sevraj.

Evoluţie, prognostic

Sindromul de sevraj are prognostic bun.

Supradoza are prognostic rezervat în funcţie de vârstă, teren, tare asociate, complicaţii respiratorii sau nervos-centrale. Studiile au relevant că 23-33% din consumatorii activi de heroină au avut în ultimul an o supradoză nonfatală, iar 68% au avut parte de o supradoză în toată perioada lor de consum. De asemenea, 66% din supradozele nonfatale apar la domiciliu, iar 85% apar în compania altor personae. Calea de administrare i.v. este responsabilă de aproape toate situaţiile de supradozaj.

Decesul în cazul consumatorilor de heroină are multe cauze şi survine la un grup heterogen de pacienţi. Majoritatea deceselor survin în grupul consumatorilor care au vârste cuprinse între 25-35 ani, au folosit heroina 5-10 ani şi au o drogodependenţă semnificativă. Moartea instantanee după injectarea de heroină nu e obişnuită. Se pare că în această situaţie decesul survine în 1-3 ore după

injectare, ceea ce ar permite o intervenţie terapeutică. La aceşti pacienţi este frecvent consumul simultan al mai multor droguri, ceea ce poate contribui la deces. Astfel, 29-75% din pacienţii care decedează din cauza heroinei au prezentă o alcoolemie semnificativă şi 5-12% din aceşti pacienţi au niveluri crescute de benzodiazepine în sânge.

Tratament

În urgenţă:

Sevrajul se tratează simptomatic.

Intoxicaţia acută şi supradoza necesită la toţi pacienţii:

1. Asigurarea libertaţii căilor aeriene.
2. Oxigenoterapie pe mască (O_2 100%).
3. Stimulare verbală şi/sau nociceptivă.
4. Protecţie termică.
5. Lavaj gastric dacă toxicul a fost ingerat.
6. Linie venoasă periferică (glucoză 5%).
7. Monitorizare (puls, tensiune arterială, ECG, SaO_2).
8. În caz de insuficienţă respiratorie persistentă: Naloxon (Narcan) 0,4 mg i.m. sau 0,04 mg i.v. repetat din 2 în 2 minute până la normalizarea frecvenţei respiratorii şi a SaO_2.
9. În coma secundară supradozei: Naloxon 2 mg la adult sau 0,01 mg/kgc la copii sau nou-născuţi, administrat s.c., i.m., i.v., intratraheal, pe sonda de intubaţie.
10. Intubaţie şi ventilaţie mecanică în caz de: ventilaţie pe mască ineficientă; oxigenare deficitară, în ciuda unei ventilaţii eficiente; persistenţa hipoventilaţiei după o a doua doză de Naloxon; insuficienţă respiratorie acută (edem pulmonar acut, bronhoaspiraţie); comă profundă persistentă; insuficienţă cardio-circulatorie.

Tratament de întreţinere:

1. **Tratamentul leziunilor şi complicaţiilor asociate** intoxicaţiei acute şi supradozei. Pacientul tratat cu succes de supradoză de heroină, cu ventilaţie adecvată, va trebui supravegheat în spital încă 2-3 ore. Naloxonul îşi pierde eficacitatea în 20-40 minute şi mulţi pacienţi încep să prezinte din nou semne de intoxicaţie acută cu heroină. Alte doze de Naloxon se administrează doar la acei pacienţi care au insuficienţă respiratorie recurentă, după evaluare prin radiografie toracică, pentru a evidenţia alte complicaţii posibile.
2. **Edemul pulmonar noncardiogen din intoxicaţia cu heroină** - ventilaţie mecanică şi supraveghere pentru a-i surprinde apariţia, cel puţin 12-24 ore de la internare. Tratamentul cu Naloxon se complică cu apariţia de convulsii, aritmii şi agitaţie severă, la 1,6% din pacienţii trataţi pentru intoxicaţie cu heroină.
3. **Sevrajul** se tratează cu Metadonă 10-15 mg iniţial apoi 5 mg oral la fiecare oră, până se rezolvă sevrajul (se poate da şi i.m.) şi Clonidină 0,1 mg oral la fiecare jumătate de oră, până bolavul se simte mai bine şi efectele secundare devin prohibitive.
4. **Cura de dezintoxicare şi asistenţa psihiatrică în centre specializate.** Subiecţii incluşi în programul de dezintoxicare rapid (3 zile, urmat de urmărire ambulatorie) sunt cei care au sindrom de dependenţă la opiacee, care consumă sub 2 g heroină/zi sau sub 75 mg metadonă/zi, la care internarea în centre se face voluntar şi programat. Sunt excluşi pacienţii cu alergie cunoscută la unul din medicamentele folosite, cei cu drogodependenţă mixtă (ex. alcool şi opiacee), cei care consumă peste 2g/zi heroină sau 75 mg/zi metadonă, cei care au primit cu 2 luni înainte tratament cu IMAO, femeile însărcinate sau care alăptează, persoanele cu boli somatice sau psihice grave, cu astm bronşic, cu procese infecţioase active, cu epilepsie, boli degenerative, psihoze, cei care au infecţie avansată cu HIV, cei cu insuficienţă renală acută sau cronică, cu valvulopatii ce antrenează tulburări hemodinamice sau de ritm, cei cu pancreatită

sau hepatită. Dezintoxicarea rapidă la opiacee se face 24 ore în serviciul de terapie intensivă (TI), apoi subiectul este transferat la psihiatrie pentru evaluare clinică post-tratament (tabel 5).

Tabel 5. Dezintoxicarea rapidă la opiacee

În prima oră	**1. Se face fişa clinică** 2. Explorări (radiografie toracică, analize generale) 3. Începe monitorizarea FC, TA, SaO2, ECG (la 15 minute în prima oră). 4. Dacă totul e bine, pentru pacienţii sub 60 kg se administrează: ⇒ Clonidină p.o. 0,300 mg (agonist alfa 2 presinaptic, care blochează eliberarea masivă de catecolamine ce apare în timpul sindromului de sevraj). Clonidina produce sedare, hipotensiune arterială şi bradicardie. ⇒ Ondansetron 8 mg i.v. sau Metoclopramid (ca antiemetice) ⇒ Omeprazol 40 mg i.v. (pentru protecţia în cazul ulcerelor gastrice de stres). **5.** La pacienţii cu FC sub 40/minut, se administrează Atropină 1 mg i.v.
În a 2-a oră	**1.** 0,300 mg Clonidină.
În a treia oră	1. Se administrează: ⇒ 0,300 mg Clonidină, ⇒ Ondansetron 4 mg i.v. ⇒ Naltrexonă 50 mg p.o. 2. După 20 minute se începe sedarea (la pacientul consumator de opiacee, pe receptorii din creier se află fixată heroina sau metadona; dacă se administrează de la început Naltrexona – antagonist competitiv, aceasta se va duce în aceleaşi locuri unde era opiaceul, astfel încât toate opiaceele ies deodată de pe receptori; se provoacă astfel un sindrom de abstinenţă la opiacee, care e baza tratamentului): ⇒ Midazolam în p.i.v. continuă, 30 fiole de 15 mg în 500 ml ser fiziologic, în ritm de 21 ml/oră (dozele nu se pot creşte prea mult fiindcă are efect cumulativ în creier şi efect de deprimare a respiraţiei); ⇒ sau Propofol (hipnotic pur, cu efect rapid de surtă durată, astfel încât pacientul se trezeşte în 2-3 minute de la întreruperea lui) în doză de 4-6 ml/oră, dacă pacientul e agitat şi trebuie mai mult sedat. **3.** Etapa de sedare se menţine 6 ore, pentru a obţine un nivel 3 pe scara Ramsey (pacientul e adormit profund, dar răspunde la stimuli verbali, dacă e strigat pe nume, dar nu e comatos).
Între 9 - 12 ore	1. Sedarea se scade la jumătate din doze, iar când trec 12 ore, se suspendă. **2.** După 12 ore de la internare se administrează o doză de Naltrexon de 50 mg,
La 24 ore	1. Se mai administrează alte 50 mg Naltrexonă.
După alte 24 ore	1. Se mai administrează încă 50 mg Naltrexonă (după cele 3 zile, practic au în organism 200 mg Naltrexonă, care blochează toţi receptorii de opiacee).

Parametrii de eficacitate ai tratamentului sunt: absenţa sindromului de abstinenţă, la 24 ore de la externarea din TI, să rămână puţine simptome reziduale (ameţeli, diaree, dureri).

DE REŢINUT

1. Supravegherea ventilaţiei este primordială.
2. Oxigenoterapia permite de cele mai multe ori revenirea la starea de conştienţă (absenţa totală a semnelor de trezire ridică suspiciunea anoxiei cerebrale sau asocierea de toxice).
3. Aplicarea regulilor igienice trebuie să fie riguroasă (risc de hepatită, SIDA, septicemie etc.).

4. Administrarea Naloxonului sau Nalorfinei se face sub strictă supraveghere.
5. Injectarea rapidă de Narcan 0,4 mg poate determina sevraj brutal (risc de stop cardio-respirator).
6. Complicaţii precum convulsiile, edemul pulmonar acut, reacţia anafilactică pot fi provocate de aditivii din pudra de heroină.
7. Supradozajul de metadonă are o latenţă de mai multe ore.
8. Dacă coma nu răspunde la o doză totală > 0,8 Narcan, trebuie căutată altă etiologie.

2. COCAINA

Cocaina este sarea hidroclorică a unui extract natural de alcaloizi din planta indigenă **Erythroxylon coca** din America de Sud. Recenta "reînviere" a abuzului de cocaină alături de apariţia noilor derivaţi precum "free base" şi"crack" fac din cocaină o adevărată provocare pentru specialistul de medicină de urgenţă din mediul urban.

Cocaina a avut un succes extraordinar în terapeutică, până la începutul secolului XX, pentru a nu mai fi utilizată actualmente în practică (excepţie făcând preparatele anecdotice în arta dentară sau în asociere cu morfina, în anumite elixire analgezice). În schimb, ea a devenit unul din drogurile cele mai populare. Comercializarea unui derivat mai puţin costisitor şi foarte toxic, "crack", a adus un suflu nou asupra traficului de cocaină. Se estimează azi că peste 8 milioane de americani consumă cotidian acest drog.

Date despre toxic, forme de prezentare

În mod normal, este vorba de o pudră albă, în momentul în care este suficient de purificată. Acest drog de calitate este numit "zăpadă" ("ice") ţinând seama de aspectul său floconos. Este diluată în talc, aspirină, cafeină, barbiturice, anestezice locale de sinteză (lidocainã), care mimează amărăciunea şi proprietăţile anestezice, pentru a înşela cumpărătorii. Eşantioanele din comerţul stradal, conţin 0-15 % din alcaloid sau nu conţin absolut deloc drog. Cocaina clorhidrat este solubilă în apă, poate fi prizată sau injectată, dar nu fumată. Cocaina bază (pastă de coca, crack, rock) poate fi fumată, datorită stabilitaţii la căldură şi punctului de topire scăzut.

Doze toxice

Orice doză este potenţial toxică. Doza intranazală maximă de cocaină recomandată în scop medical este de 80-200 mg (1-2 mg/kg). Dozele letale sunt reprezentate de 1-1,2 g cocaină intranazal, dar chiar şi doze de 20 mg au produs decese. În cazul administrării i.v., dozele letale sunt de 750-800 mg. În practică, dozele toxice sunt dificil de prevăzut, deoarece există diferenţe sub aspectul diluanţilor, falsificatorilor şi conţinutului de cocaină în comerţul stradal ilegal, iar pe de altă parte există diferenţe de toleranţă individuală.

Cum se utilizează cocaina

Imaginea tradiţională a consumatorului de cocaină, cum este descisă în literatura secolului XIX, este aceea a unui individ inhalând o pudră cu ajutorul unui pai, după ce a depus o grămăjoară alungită (linie sau şină) pe o suprafaţă plană (de exemplu oglindă), nesusceptibilă să reţină particolele din preţiosul drog. Alcaloidul trece deci în sânge prin mucoasa nazală, ingredientele rămânând în general pe mucoasă (lidocaina face excepţie). Acest mod de administrare este cel mai anodin, dar proprietaţile vasoconstrictoare ale alcaloidului vor favoriza în timp o necroză a septului nazal.

Această imagine a evoluat. Astfel, **"pasta"** ce conţine adesea 45% alcaloid este amestecată cu tutun, apoi prizată, fumată sau chiar ingerată. În acest caz, toxicitatea intrinsecă a drogului se adaugă celei a reziduurilor solvenţilor utilizaţi pentru preparare.

"Crack-ul" este o formă care cunoaşte azi o dezvoltare considerabilă, invadând piaţa nord-americană în anii '80, apoi Europa. Este un derivat din pastă de coca, caracterizat prin puritate şi posibilitatea consumării sub formă de vapori, ce trec în sânge la nivelul alveolelor pulmonare (ţigări, pipă cu apă etc.). Efectul este cel al unei injectări i.v., apare în câteva secunde, fără riscul unei contaminări microbiene. Îşi datorează numele unui mic zgomot emis în timp ce este încălzită înaintea consumării. Se prezintă sub forma unor cristale mari.

Cocaina **„rock"** este o cocaină mai tradiţională, pulverizată înaintea folosirii, deoarece se prezintă sub formă de mci granule albe sau brune („pietricele"). Poate fi vorba adesea despre „crack". În toate cazurile, preparatele pe bază de cocaină au devenit accesibile mai multor consumatori, ceea ce explică explozia dramatică de folosire, faţă de care măsurile de limitare a consumului şi traficului, luate de un număr de ţări, par mereu inadecvate.

Copiii şi sugarii pot fi expuşi intoxicaţiei cu cocaină fie pasiv (prin absorbţia cocainei din laptele matern), sau prin inhalarea fumului din camere unde se fumează „crack", fie activ, prin ingetsia accidentală a cocainei lăsată la îndemâna lor.

Rapel fiziopatologic

Farmacocinetica cocainei

Cocaina este rapid şi complet absorbită atât pe cale nazală, orală, cât şi pulmonară. Timpul de înjumătăţire al alcaloidului este de 30 minute, cu un peak plamatic mai mult sau mai puţin precoce (tabel 6), în funcţie de modul de administrare (acţiunea debutează în câteva secunde după inhalarea de „crack", cu maximum atins în 5 minute, spre deosebire de cele 30 minute la un simplu „sniff").

Tabel 6. Cinetica cocainei în funcţie de calea de administrare.

Calea de administrare	Efectul maxim	Durata efectului
Nazală	30 minute	1-3 ore
Gastrointestinală	90 minute	3 ore
Intravenos/ inhalator	1-2 minute	30 minute

Metabolismul hepatic este intens şi în continuare crescut de către un catabolism seric (esteraze plasmatice). Enzimele implicate sunt colinesterazele plasmatice şi hepatice, care transformă cocaina în metaboliţi inacivi (esterul metilic al ecgoninei). Este de asemenea hidrolizată non-enzimatic la benzoilecgonină şi metaboliţi de etil-metil-ecgonină. În fine, o mică cantitate de cocaină este demetilată în ficat, rezultând norcocaină, ea însăşi o neurotoxină puternică. Cocaina şi metaboliţii (30-40% din doză) sunt eliminaţi prin urină. Sub 10% din cocaină se excretă nemetabolizată în urină.

Combinaţia între alcool şi cocaină are importante consecinţe farmacologice, dar şi clinice. S-a depistat recent, la aceşti pacienţi, un metabolit numit cocaetilen, care are un timp de înjumătăţire lung şi este probabil o neurotoxină mai puternică decât cocaina însăşi.

Modul de acţiune al cocainei.

Activitatea esenţială a cocainei este de a inhiba recaptarea dopaminei şi noradrenalinei. Toate substanţele susceptibile de a bloca receptorii dopaminergici exercită un efect inhibitor asupra acţiunii stimulante a cocainei. Alcaloidul va ajunge să se fixeze în prealabil pe o proteină care asigură receptarea dopaminei, ceea ce facilitează transmisia sinaptică şi măreşte efectul acestui mediator. Cocaina va inhiba de asemenea recaptarea serotoninei şi triptofanului (precursorul său) şi inhibă sinteza acesteia. Aceasta contribuie la creşterea inhibiţiei pe care o exercită neuronii seroninergici asupra neuronilor dopaminergici. În paralel, populaţia de receptori dopaminergici descreşte în timpul unor intoxicaţii cronice, ceea ce explică manifestările depresive clasice la sevraj.

Cocaina, anestezic local, blochează şi transmiterea influxurilor nervoase senzoriale de-a lungul axonului. Această acţiune reversibilă şi fugace, rezultă dintr-o inhibiţie a influxului de sodiu în neuroni.

Acţiunea asupra SNC

Cocaina este un puternic psihostimulant. La nivelul centrilor bulbari şi respiratori, o stimulare intensă va fi urmată rapid de o depresie, explicând o hipoventilaţie, mergând adesea până la deces. Aceste decese sunt de altfel în mod special frecvente la purtătorii de droguri peste frontieră, prin ruptura intra-gastrică a pachetelor („bodypacking") umplute cu drog, care au fost în prealabil ingerate.

Complicaţiile nervos-centrale cel mai frecvent raportate sunt accidente ischemice tranzitorii sau ireversibile, legate de un spasm vascular, hemoragii cerebro-meningee, vascularite (pot fi legate de diluanţi care sunt de aceeaşi natură ca cei descrişi la heroină).

Convulsiile tonico-clonice generalizate se produc prin mecanisme variate:

⇒ Iritarea directă a focarelor epileptice;

⇒ Producerea de vasculită cerebrală focală;

⇒ Prin acţiunea substanţelor folosite ca „diluanţi" ai cocaainei pe stradă (amfetamine, efedrină, lidocaină, fenciclidină, stricnină etc.);

⇒ Saturarea ţesutului neuronal, prin consum cronic, ce are ca rezultat recrutarea gradată progresivă a neuronilor susceptibili să producă descărcări paroxistice;

⇒ Fenomen secundar la pacienţii cu ischemie cerebrală focală sau cu hemoragii subarahnoidiene prin vasospasm şi/sau crize hipertensive;

⇒ Tulburările de ritm cardiac, prin producerea de tromboze sau hipotensiune, pot duce la hipoperfuzie cerebrală, crescând susceptibilitatea la convulsii:

⇒ Hipertermia indusă de cocaină poate ea însăşi precipita activitatea convulsivă.

Alte efecte: cefalee violentă legată de activitatea vasoconstrictoare.

Acţiunea asupra SN autonom:

⇒ Potenţializarea activităţii noradrenergice induce o vasoconstricţie periferică (acţiune asupra angiotensinei II şi fluxului calcic) mai ales pulmonare, deoarece drogul este inhalat sub formă de vapori („crack").

⇒ Rabdomioliză acută rară, prin vasoconstricţia arterială musculară, cu hipertensiune arterială şi oculară.

⇒ Tahicardie (la doză slabă).

⇒ Stimularea vagală indusă de către alcaloid va duce la o bradicardie mai mult sau mai puţin prelungită.

⇒ Midriază (inconstantă) adesea cu miază.

Acţiune cardiovasculară

⇒ Tulburări prin vasoconstricţie (hipertensiune arterială).

⇒ Numeroase accidente coronariene (sindrom coronarian acut, angor, infarct), survenind caracteristic la subiecţii tineri consumatori de cocaină sub toate formele.

⇒ Vasoconstricţia coronariană, creştera frecvenţei caridace şi hipertensiunea arterială produc ischemie subendocardică, în absenţa obstrucţiei coronariene, doar pe baza cererii excesive de oxigen a miocardului (efecte mediate de stimularea alfa-adrenergică).

⇒ Activarea plachetară indusă de cocaină poate induce ischemie miocardică prin ocluzie şi spasm al arterelor coronare mici bolnave.

⇒ Toxicomanii ce îşi administrează cocaină i.v. sunt expuşi riscului de endocardită.

Hipertermia

Este consecinţa a trei mecanisme diferite:

⇒ cocaina acţionează central pe mecanismul termoreglării din hipotalamus ca un pirogen exogen;

⇒ creşterea temperaturii secundar contracţiilor musculare puternice şi a tonusului muscular crescut;

⇒ datorită efectului vasoconstrictor, cocaina împiedică mecanismele naturale de răcire ale organismului (disiparea căldurii prin dilatarea patului vascular periferic).

Acţiunea asupra aparatului respirator

Fumatul cocainei induce simptome acute respiratorii, exacerbarea astmului bronşi, injurie termică a căilor aeriene, deteriorarea funcţiei pulmonare, pneumotorax, pneumomediastin, bronşiolită obliterantă, edem pulmonar necardiogen, pneumonie interstiţială, boală pulmonară vasculară şi hemoragii pulmonare (tabel 7).

Tabel 7. Complicaţiile respiratorii ale fumatului cocainei

- plămân - „crack”(infiltrate pulmonare, febră, bronhospasm, eozinofilie, nivel crescut de IgE, hemoptizie, frecvente la un fumător de ţigarete); - pneumotorax; - pneumopericard secundar barotraumei; boală reactivă a căilor respiratorii (constricţie traheobronşică, obstruare cu mucus a căilor aeriene mici); - afectare reversibilă a probelor funcţionale respiratorii; - bronşită; - creşterea frecvenţei pauzelor respiratorii	- bronhospasm fatal la astmatici; - bronşiolită obliterativă; - pneumomediastin; - edem pulmonar; - aspiraţia acelor hipodermice (într-o cale aeriană anesteziată); - injurie termică necrotică la baza limbii, a epiglotei şi sinusului piriform; - emfizem retrofaringian; - injurie inhalatorie (aprinderea intratraheală a fiecărui agent folosit pentru fabricarea cocainei bază) - scăderea ventilaţiei/minut.

Acţiunea asupra ficatului

⇒ Teste hepatice anormale la persoanele consumatoare de cocaină (transaminazele cresc rapid în câteva ore după administrarea i.v. a cocainei, apoi scad rapid în câteva zile).

⇒ Necroză hepatică clinic manifestă după consum de cocaină.

⇒ Creşterea timpului de protrombină, creşterea nivelului de bilirubină şi a creatin-fosfokinazei, cu mioglobinurie, sunt de asemenea observate.

⇒ Cei care folosesc „crack”-cocaina sunt mai expuşi riscului de a se infecta cu virusurile hepatitice B şi D.

Manifestări diverse: dizartrie, sete, tuse, diaree.

Cocaina şi sarcina

Utilizarea cronică de cocaină constituie poate una din toxicomaniile cele mai frevcente care perturbă sarcina, cu o mare probabilitate de avort spontan, rupturi placentare şi o prematuritate aproape regulată.

Tabel 8. Efectul interacţiunii cocainei cu alte droguri sau în anumite situaţii patologice

Marijuana + cocaina	⇒ Creşte frecvenţa cardiacă (până la 50 bătăi/minut) peste limita înregistrată la fiecare drog separat. ⇒ Creşte tensiunea arterială medie echivalent cu cea produsă de cocaină singură.
Tratamentul cu Nifedipin la un pacient consumator de cocaină	⇒ Potenţează apariţia convulsiilor şi decesului.
Alcool + cocaina	⇒ Producerea metabolitului cocaetilen. ⇒ Incidenţă mai mare a accidentelor cerebrale sau coronariene. ⇒ Subiecţii resimt starea de intoxicare („high") mai intensă şi mai prelungită.
Heroina + cocaina *(„speedballs")*	⇒ Efect iniţial mai puternic din partea cocainei, urmat de un efect euforic mai atenuat al heroinei. ⇒ Se contraindică Naloxonul deoarece poate precipita sevrajul acut, edemul pulmonar şi aritmiilor ventriculare, în prezenţa efectului rezidual al cocainei.
Fenitoinul care „impurifică" crack-cocaina	⇒ Letargie, nistagmus sau ataxie la pacienţii intoxicaţi cu cocaină.
La bolnavii cardiovasculari	Supradoza de cocaină determină: ⇒ modificări ale inotropismului şi cronotropismului; ⇒ tendinţă la depresie cardiovasculară şi disritmii.
Deficit al pseudocolinesterazelor plasmatice genetic sau indus de o serie de substanţe	Pacienţii sunt mai predispuşi la: ⇒ Convulsii ⇒ Complicaţii cardiovasculare şi moarte.

Elemente de diagnostic clinic

După prizarea nazală, efectul maxim apare în 30 minute şi durează 1-3 ore. Pe cale orală, efectul maxim apare la 90 minute şi durează 3 ore. Calea i.v. şi inhalatorie produc un efect rapid maxim în 30 secunde, până la 2 minute, care durează 15-30 minute.

Fumatul cocainei ("crack") induce rapid comportament adictiv. Pacienţii simt euforie şi o senzaţie ameţitoare, sentimente de satisfacţie, creşterea percepţiilor, senzaţie de putere crescută şi scăderea oboselii. Aceste senzaţii plăcute ce durează doar 10-20 minute, sunt rapid înlocuite de disconfort, care poate duce la auto-incriminare, agitaţie, anxietate sau simptome clinice de depresie. Atât comportamentul adictiv, cât şi toleranţa sunt două aspecte ale consumului de cocaină.

Ingerarea crack-cocainei, prin eliberarea catecolaminelor în sânge, produce o adevărată "furtună adrenergică", cu hipertensiune, tahicardie, hipertermie, agitaţie şi convulsii generalizate.

Efectul consumului cronic de cocaină la nivelul SNC include halucinaţii tactile ("cocaine bugs" sau "snow lights") şi dificultăţi ale proceselor mentale şi de memorizare.

Dependenţa şi toleranţa la cocaină

Efectul gratifiant al cocainei este resimţit în mod evident ca pozitiv în timpul primelor administrări, când este vorba de injecţii i.v. sau de utilizarea de „crack". Dependenţa psihologică va fi de asemenea intensă. Cocaina este poate drogul care induce comportamentul adictiv cel mai remarcabil. În schimb, manifestările psihice în timpul sevrajului vor fi adesea moderate şi vor ceda la axiolitice.

Obişnuinţa este de importanţă variabilă. Ea este foarte importantă când subiectul îşi administrează doze în mod frecvent, deci ea va tinde să se traducă printr-o creştere a sensibilităţii

faţă de o doză dată, în timp ce dozele sunt relativ diferite (proces de toleranţă inversă). Creşterea dozelor va avea la origine un impuls psihic cu privire la produs şi de fapt cocainomanul va creşte ritmul de prizare mai degrabă decât doza unitară. În caz de nevoie acută, va fi posibilă adsministrarea unui neuroleptic de tip Haloperidol (Haldol). Subliniem că proprietăţile specifice ale „crack"-ului duc la întreţinerea consumului foarte delicat datorită unei agitaţii violente urmată de o fază depresivă foarte acută.

Semnele sugestive pentru intoxicaţie acută sunt reprezentate de:

Manifestări generale

- Tulburări ale apetitului
- Scădere ponderală
- Dureri abdominale
- Agitaţie
- Hipertermie
- Transpiraţii
- Rabdomioliză
- Perforaţie sau ischemie gastrointestinală.
- Local, la locul injectării i.v. poate apare celulită.

Manifestări cardiace

- Palpitaţii;
- tahicardie, bradicardie, alte aritmii;
- hipertensiune arterială, ulterior hipotensiune arterială, colaps.
- dureri precordiale prin ischemie miocardică, aritmii (tahicardie sau fibrilaţie ventriculară) sau prin miocardită indusă de cocaină;

Manifestări din partea sistemului nervos central

- Convulsii;
- Cefalee;
- Semne de focalizare prin infarcte sau hemoragii cerebrale;
- Reacţii distonice acute, agitaţie, halucinaţii (atât în intoxicaţie, cât şi în sevraj);
- Comă;
- Midriază;
- Febră.
- Comportamente bizare şi delir acut.
- Agitaţie, ameţeli, anxietate, iritabilitate.
- Nelinişte, nervozitate.
- Mişcări stereotipe, ticuri.
- Judecata alterată şi comportament riscant.
- Gândirea paranoidă, delirantă este reflectată de izbucnirile de furie sau agresiune.
- Infarcte medulare la adulţi şi infarcte vertebrale la nou-născuţi din mame ce au folosit în timpul sarcinii cocaină.

Manifestări pulmonare

- raluri bronşice;
- tuse productivă
- tahipnee;
- dispnee;
- dureri toracice;
- edem pulmonar;
- pneumomediastin şi pneumotorax (secundare barotraumei după manevra Valsalva efectuată după inhalarea sau insuflarea drogului, în încercarea de a mări efectul acestuia),
- plămân de şoc (ARDS)

Manifestări gastro-intestinale

- greaţă, vărsături;
- ischemie intestinală şi necroză de intestin ("colita cocainică");
- perforaţii gastro-intestinale (după uzul "crack" - cocainei).

Manifestări renale

- rabdomioliză cocain-indusă, traumatică sau non-traumatică;
- insuficienţă renală acută;
- infarcte renale.
- rabdomioliza asociată cu insuficienţă renală acută, disfuncţie hepatică şi coagulare intravasculară diseminată, are o mortalitate crescută.

Confirmarea paraclinică

1. **Determinarea cocainei plasmatice** trebuie să ţină cont în interpretarea rezultatelor de o serie de variabile (toleranţa, istoricul de consum de drog, susceptibilitatea individuală, substanţele ce impurifică cocaina, timpul între administrare şi deces, etc.). Fumatul cocainei sau administrarea i.v. par să producă creşteri similare ale frecvenţei cardiace, tensiunii arteriale, sau efecte subiective, la niveluri plasmatice similare ale cocainei. Puterea cocainei fumate este de 60% din cea a cocainei administrată i.v., astfel că 50 mg cocaină fumată are efecte similare unei doze de 32 mg cocaină i.v. Nivelul plasmatic la 20 minute după administrarea i.v. a 32 mg cocaină este de 425 ng/ml şi de 380 ng/ml, după o doză de 50 mg cocaină fumată.

Concentraţii plasmatice mari sunt observate rar, deoarece cocaina are un timp de înjumătăţire scurt. Concentraţiile plasmatice mai mari de 1 μg/ml sunt întâlnite în intoxicaţia acută. Concentraţiile de cocaină şi benzoilecgonină sunt de 5 şi respectiv 2,5 ori mai mari în salivă decât în ser la cei care au consumat cocaină în ultimele 24 ore. Dozările simultane a acestor 2 compuşi în salivă, sunt utile în diagnosticul consumului recent de drog.

2. **Metaboliţii ecgoninei în urină** sunt detectabili 72-96 ore după folosirea unei doze de cocaină, în timp ce cocaina serică scade la niveluri nedetectabile în 30-60 minute după consum. La consumatorii cronici în doze mari, metaboliţii ecgoninei pot fi evidenţiaţi în urină până la 2 săptămâni după ultima doză. Testele cantitative de screening sunt foarte sensibile şi specifice (pozitive la concentraţii urinare mai mici de 200-300 μg/l).

3. **Determinarea în părul uman** al consumatorilor cronici a cocainei, benzoilecgoninei şi metil esterul ecgoninei, prin gazcromatografie, spectrometrie de masă şi radioimunologic, ca o metodă adjuvantă la analizele uzuale din sânge sau urină, sau când aceste probe nu au fost recolate în timp util.

4. **Examenul toxicologic al urinei şi sângelui şi pentru alte categorii de droguri**, deoarece adolescenţii utilizează frecvent şi opiacee sau alte sedative-hipnotice asociate cocainei pentru a "depăşi limita" euforiei sau pentru a obţine efecte combinate ale drogurilor.

5. **Acidoza metabolică** este secundară convulsiilor sau vasoconstricţiei cu hipoperfuzie.

6. La bolanvii cu dureri toracice se recomandă **monitorizare ECG şi radiografie toracică**.

7. Fracţiunile **creatinkinazei** sunt necesare pentru diagnosticul diferenţial între IMA (CK-MB) şi rabdomioliză.

8. **Testele funcţionale renale** sunt utile la pacienţii cu rabdomioliză semnificativă.

9. **CT** se efectuează la pacienţii cu convulsii sau semne neurologice pentru diagnostic diferenţial.

Diagnostic diferenţial

În prezenţa "furtunii adrenergice", indusă de consumul cocainei, diagnosticul diferenţial trebuie să excludă situaţiile patologice din tabelul 9. Trebuie excluse come de altă etiologie, hemoragii intracraniene sau convulsii de altă etiologie, durerile toracice anterioare de altă etiologie, pneumotoraxul spontan.

Tabel 9. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu cocaină

Traumatisme	Traumatisme cranio-cerebrale; traumatisme toracice cu pneumotorax
Droguri	Fenciclidină (PCP); amfetamine; fenilpropanolamină; sevraj la sedative; sevraj alcoolic; intoxicaţie etilică acută; teofilină; cofeină.
Afecţiuni medicale	Tireotoxicoză; feocromocitom; hipoglicemie; sepsis; hipertensiune arterială malignă; sindrom neuroleptic malign; insolaţie; hipertermie malignă; boli psihiatrice acute; schizofrenie paranoidă; manie acută.

Complicaţii

1. **Cardiace:** miocardite şi cardiomiopatii; fibrilaţie ventriculară; infarcte cu undă Q sau non-Q; pneumopericard (secundar barotraumei după manevra Valsalva efectuată după inhalarea sau insuflarea drogului, în încercarea de a mari efectul acestuia); endocardite; ruptura aortei.
2. **Din partea sistemului nervos central şi organelor de simţ**: simptome neurologice pasagere la copiii expuşi pasager – somnolenţă, mers nesigur, convulsii; hemoragii intracerebrale şi subarahnoidiene; infarcte cerebrale şi ale măduvei spinării; vasculite cerebrale; abcese intracraniene (la toxicomanii ce folosesc calea i.v.); ambliopie bilaterală; orbire unilaterală; "crack - eye" caracterizat de abraziuni şi ulceraţii corneene secundare fumatului şi iritaţiei locale, cu pupila dilatată, areactivă.
3. **Pulmonare:** hemoragii pulmonare; pneumonite, bronşiolite şi astm (fenomene imunologice secundare impurităţilor din cocaină); pneumomediastin şi pneumotorax.
4. **Digestive:** ruptura unui pachet de cocaină înghiţit la pacienţii care înghit pachete de cocaină în încercarea de a trece fraudulos frontiera ("body-packers") poate duce la supradoză acută şi exitus; perforaţie acută gastroduodenală (în absenţa unui istoric de ulcer); esofagită, epiglotită (arsuri determinate de substanţele chimice utilizate în fabricarea cocainei bază – "crack"), malnutriţie.
5. **Rabdomioliză:** mioglobinurie, insuficienţă renală.
6. **Sindrom hemolitic-uremic**
7. **O.R.L.:** necroza septului nazal; rinite; sinuzite; laringite.
8. **Psihiatrice:** depresii sevre; paranioa; comportament violent.
9. **Metabolice:** hipoxie; hipertermie; hipoglicemie; acidoză lactică; hipo-/hiperkaliemie.
10. **Obstetricale:** avorturi spontane; abruptio placentae; prematuritate fetală; retard în creşterea intrauterină; intoxicaţii la sugari din mame consumatoare de cocaină, care alăptează.
11. **Pediatrice:** tulbuări de comportament la nou-născuţi; malformaţii congenitale; tulburări în dezvolatare (probleme în interpretarea semnalelor non-verbale, frustrare uşoară, concentrare dificilă, retard mental, achiziţie greoiae a limbajului, schimbări bruşte de dispoziţie, pasivitate extremă, lipsă aparentă a emoţiilor).

Prognostic

Pacienţii care se prezintă cu tablou clinic de exces adrenergic după consum recent de cocaină şi care răspund la sedare, vor avea prognostic bun, şi vor evolua bine în serviciul de urgenţă datorită efectului relativ limitat al cocainei. Pacienţii cu nivele crescute de creatinfosfokinază, hipertermie, mioglobimurie, modificări ECG, deficite neurologice focale sau suspecţi de ischemie miocardică trebuie spitalizaţi într-un serviciu de terapie intensivă, riguros monitorizaţi şi pot avea prognostic rezervat.

Tratament

În urgenţă (prespital):

1. Evaluarea funcţiilor vitale (respiraţie, circulaţie).
2. Monitorizare cardiacă, puls-oximetrie, cateter venos central sau periferic.
3. Oxigenoterapie (O_2 100%) pe sondă nazală, mască sau sondă de intubaţie orotraheală (IOT).
4. Susţinerea funcţiei respiratorii.
5. Diazepam i.v. (0,1-0,3 mg/kg până la 10 mg la adulţi) pentru pacienţii cu tahicardie, hipertensiune sau convulsii. Mai poate fi util Haloperidol (nu creşte riscul de convulsii).
6. Susţinerea tensiunii arteriale în caz de tendinţă la colaps (cu substanţe macromolecualre sau vasoactive).
7. Stabilizare – determinarea glicemiei şi corecţie la nevoie; determinarea temperaturii.

Tratament în spital (de întreţinere):

A. Pacienţii simptomatici necesită urmărire într-un serviciu de terapie intensivă, deşi efectele intoxicaţiei acute cu cocaină, dacă nu se complică prin hemoragii sau convulsii, nu durează mai mult de 6-12 ore după expunere.
B. Lavaj gastric, cărbune activat, laxative în caz de ingestie. Pentru "body stuffers" (persoanele care înghit pachete prost ambalate, pentru a evita arestarea) asimptomatici, se administrează cărbune activat şi se monitorizează apariţia eventualelor semne de perforaţie/ischemie intestinală. Pentru "body packers" se face explorare radiologică a tubului digestive, clisme evacuatorii cu soluţie de lavaj din polietilen glicol cu electroliţi, pentru a grăbi evacuarea pachetelor potenţial letale. Dacă aceste gesturi nu pot fi realizate în primele 20 minute, în situaţia rupturii pachetelor, evoluţia acestor cazuri este aproape întotdeauna fatală. În cazul rupturii pachetelor, dacă pacienţii prezintă semne de intoxicaţie precum agitaţie, hipertensiune sau tahicardie, trebuie administrate benzodiazepine şi se practică laparotomie pentru îndepărtarea cocainei.
C. Oxigenoterapie, IOT şi ventilaţie mecanică în caz de necesitate.
D. Reechilibrare hidroelectrolitică.
E. În caz de hipertermie şi/sau rabdomioliză - răcire prin băi cu gheaţă; antipiretice; benzodiazepine (Diazepam 10 mg i.v.) pentru reducerea agitaţiei şi activitaţii musculare. Administrare de fluide i.v. şi bicarbonat pentru prevenţia insuficienţei renale. La pacienţii care nu răspund la Diazepam, se recomandă acetaminofen 2000 mg (intrarectal). Hipertermia inhibă gluconeogeneza, cauzând hipoglicemie. La aceşti pacienţi se administrează 50-100 ml glucoză 50% şi 100 mg tiamină i.v.
F. Fenobarbital în convulsii subintrante care nu răspund la benzodiazepine (previne hipertermia, acidoza şi rabdomioliza). Fenitoinul nu este util. Trebuie excluse alte cauze de convulsii (CT, glicemie, electroliţi).
G. Ischemia miocardică se tratează cu nitraţi, morfină, sedative şi aspirină. Ca alternativă, fentolamina i.v. poate duce la reversibilitatea vasoconstricţiei coronariene.
H. **Terapia cu beta-blocante este absolut contraindicată**!! deoarece o stimulare a receptorilor alfa adrenergici poate înrăutăţi vasoconstricţia coronariană şi periferică, hipertensiunea şi ischemia.
I. Infactul miocardic indus de cocaină:
    1. Se fixează o linie i.v., se administrează oxigenoterapie;
    2. Aspirină ca antiagregant plachetar;
    3. Dacă TAS este > 100 mmHg – nitroglicerină sublingual pentru durere; la nevoie, dacă durerea nu cedează – Nifedipin 10 mg p.o. sau Fentolamină 1-5 mg i.v., urmată de p.i.v. cu 10 mg în 1000 ml glucoză 5%, în ritm de 10 ml/minut, sub monitorizare a TA.
    4. Terapia trombolitică în infarctul miocardic indus de cocaină este eficientă, dar trebuie prudenţă la pacienţii hipertensivi. Indicaţiile sunt durerea toracică caracteristică infarctului cu duarată de 30 minute sau mai mare, dar sub 6 ore, cu supradenivelarea segmentului ST 0,5 mm sau mai mult în 2 sau mai multe derivaţii ECG, la un subiect sub 75 ani. Angioplastia coronariană este de preferat trombolizei la aceşti pacienţi cu infarct, deoarece sângerările în SNC, sau procesele de vascularită sau hipertensiunea arterială cresc riscul de AVC hemoragic.
J. Tulburările de ritm:
    1. Tahicardia sinusală şi aritmiile supraventriculare se tratează doar în caz de instabilitate hemodinamică sau de asociere a durerilor toracice (cardioversie, calcium blocante - Diltiazem sau alfa şi betablocante).
    2. Tahiaritmiile cu complex QRS larg şi prelungirea QRS secundare efectelor chinidin-like ale cocainei se tratează cu soluţie bicarbonat de sodiu. Xilina şi procainamida se

vor evita în tratamentul extrasistolelor ventriculare în primele 1-2 ore după consumul cocainei, dar se pot folosi dacă acestea apr la peste 2 ore după utilizarea cocainei.

3. Cardioversia electrică se va folosi pentru aritmiile ventriculare cu instabilitate hemodinamică.

K. Ingestia a 20 g cocaină la adult induce o tahicardie de 185 bătăi/minut şi o TA de 230/110 mmHg. Se poate administra în această situaţie Labetalol i.v., 20 mg timp de 10 minute, apoi p.i.v. de 8 ore cu Labetalol, care menţine FC sub 100/minut şi TAD sub 100 mmHg.
   1. *Hipertensiunea severă fără tahicardie*, care nu răspunde la sedare poate beneficia de vasodilatatoare: nitroprusiat (2-10 μg/kg/min i.v.) sau fentolamină (0,02-0,1 mg/kg i.v.). Studii recente indică în această situaţie şi dihidropiridine (Nifedipin 0,1-0,2 mg/kg i.v.). La pacienţii cu hipertensiune şi dureri toracice care au ingerat pachete de cocaină sau "rock"- cocaină nu sunt indicaţi blocanţii de calciu (Nifedipin, Verapamil, Diltiazem), deoarece dilată vaele abdominale şi cerebrale, permiţând absorbţia unei cantităţi mai mari de drog.
   2. *Hipertensiunea cu tahicardie* care nu e controlată cu drogurile de mai sus, se poate trata cu betablocante asociate cu nitroglicerină i.v., pentru a compensa vasoconstricţia coronariană. Labetalol 10-20 mg i.v. repetat la interval de 10 minute, până la o doză totală de 300 mg este un tratament încă de evaluat ca eficienţă.
   3. *Hipertensiunea cu durere toracică* se tratează cu p.i.v. cu Nitroglicerină, benzodiazepine, oxigenoterapie pe sondă nazală sau Morfină, dacă durerea este refractară la nitroglicerină. Se vor evita în această situaţie betablocantele şi lidocaina.

L. Disecţia de aortă indusă de creşterea brutală a TA după consum de cocaină se tratează cu nitroprusiat şi blocante de calciu, pentru a controla hipertensiunea.

M. Pacienţii agitaţi sau violenţi – Lorazepam 8 mg/kg i.m., apoi linie i.v. şi administrare de Diazepam 10-20 mg sau Lorazepam 2-8 mg repetat, cu monitorizare cardiorespiratorie, până la cedarea efectului cocainei sau sedativelor. Doze mai mari de Diazepam (100-150 mg) sunt utile pentru pacienţi extrem de agitaţi, dar experienţa cu astfel de doze este limitată. Odată ce pacientul este liniştit, se evaluează glicemia şi în caz de hipoglicemie, se corectează cu 50-100 ml glucoză 50% şi 100 mg tiamină. Sedative precum butirofenone (Haloperidol, Droperidol) sau fenotiazine (Clorpromazină) nu sunt recomandate (sutn medicamente cu efect atropinic-like, ce pot favoriza hipertermia malignă şi pot scădea pragul convulsiv prin blocarea receptorilor dopaminergici din SNC).

N. Utilizatorii ce asociază cocaină (mai ales "crack") şi opiacee (alternativ sau simultan) sunt din ce în ce mai numeroşi, punând probleme complexe în cazul supradozajului. În primul rând trebuie tratată depresia respiratorie şi prevenite tulburările de ritm.

O. O menţiune specială pentru Flumazenil, antagonist al benzodiazepinelor, care este relativ contraindicat la pacienţii comatoşi, ca efect al intoxicaţiei cu diverse droguri, ce pot include cocaină + benzodiazepine. În acest caz, Flumazenil poate demasca convulsiile determinate de cocaină, dar suprimate iniţial prin folosirea concomitentă de benzodiazepine.

DE REŢINUT:

1. Supravegherea permanentă a ventilaţiei.
2. Monitorizare ECG şi a TA permanentă.
3. Contraindicaţia absolută a folosirii beta-blocantelor.
4. Consult psihiatric obligatoriu.

3. CANABIS

Canabis este termenul ce defineşte colectiv compuşii psihoactivi derivaţi din ***Cannabis sativa***. Este o plantă care există sub 2 forme agricole înrudite îndeaproape şi conţinând de asemenea

toate tipurile intermediare. Planta este cunoscută din antichitate şi este prizată pentru proprietăţile sale terapeutice. Ea a fost utilizată până la începutul secolului XX şi mult timp înscrisă în farmacopeea unor ţări (Franţa, etc.).

Forme de prezentare

- frunze şi flori uscate, tije şi seminţe măcinate ale plantei ***Cannabis sativa***, care după uscare constituie ***"iarba"*** sau ***"marijuana"*** şi care conţin între 0,5-5% ***delta-9-tetrahidrocanabinol*** (**THC**); marijuana este cel mai folosit drog ilegal din S.U.A.(5,3 milioane au utilizat drogul o dată pe săptămână, 3,1 milioane îl consumă zilnic sau aproape zilnic);
- pulbere din extremităţi vegetale comprimate care conţine o proporţie mare de răşină, acesta fiind clasicul ***"haşiş"*** (***"shit")*** de culoare verzui către brun sau negru, care degajă un miros pestilenţial în momentul încălzirii la flacăra unei brichete a preparatului (test excelent de primă impresie). Preparatul este amestecat cu tutun şi fumat sub forma unei ţigarete artizanale, denumită "joint" sau "petardă". Haşişul conţine între 4-12%, excepţional 40% THC;
- ***"Bhang"-*** o formă de haşiş mai puţin puternică, obţinută din frunze mature şi pedunculi uscaţi ai florilor;
- ***"Ganja"-*** masa răşinoasă compusă din frunze mici şi bracteele inflorescenţelor provenite de la plantele "feminine";
- ***"Sinsemilla"* –** este marijuana nepolenizată, larg răspândită în California, reprezintă 85% din producţia "domestică" şi conţine aproximativ 5% THC;
- diverse preparate pulverizate, de tip ***"polen" de canabis*** sau ***"kif"***, ce constau din frunze fin pulverizate, adesea fiind de origine marocană;
- preparate vâscoase, decocturi de frunze (Antile, India) sau ***"ulei" de canabis***, extract brun cu miros puternic, comercializat într-un pai sau o cutie mică, conţinând până la 60% THC, consumate după amestecul cu tutun.

Căi de administrare

Canabisul nu se consumă pe cale orală în Europa, dar acest tip de utilizare este clasic în Africa de Nord. Totuşi s-au descris şi cazuri de ingestie a mucurilor de ţigări cu canabis de către copii. Este posibilă şi inhalarea vaporilor bogaţi în canabinoide produşi de către combustia într-o pipă sau "shilom".

Rapel fiziopatologic

Farmacocinetica THC

Canabinoidele izolate actual sunt în număr de 40, dar vom prezenta doar THC. Arderea compusului în ţigaretă permite absorbţia a două treimi din acesta, restul se împăştie în atmosferă, de unde posibilitatea impregnării pasive (fără interes clinic).

O concentraţie maximă de THC se obţine în sânge la aproximativ 7-8 minute de la inhalare şi 45 minute după ingestie. Timpul de înjumătăţire este în jur de 8 ore, ceea ce înseamnă că un consum frecvent de canabis induce o acumulare de metaboliţi THC în organism.

Aceştia se vor fixa în toate ţesuturile grase, ţinând cont de lipofilia substanţei: ficat, SNC, cu totul accesoriu în plămân, de unde eliminarea sa lentă. Obişnuinţa va accelera eliminarea, pentru că utilizarea cronică accelerează catabolismul.

Eliminarea va fi mai ales prin fecale (80% din doză) după o metabolizare hepatică complexă (oxidare microsomială cu formare de metaboliţi numeroşi). Anumiţi cataboliţi sunt mai activi decât THC, de aceea o utilizare cronică prin inducţie microsomială, determină creşterea concentraţiei serice a metaboliţilor activi, ceea ce explică faptul că subiectul are nevoie paradoxal de doze mai slabe de produs pentru a resimţi efectele căutate la acest drog.

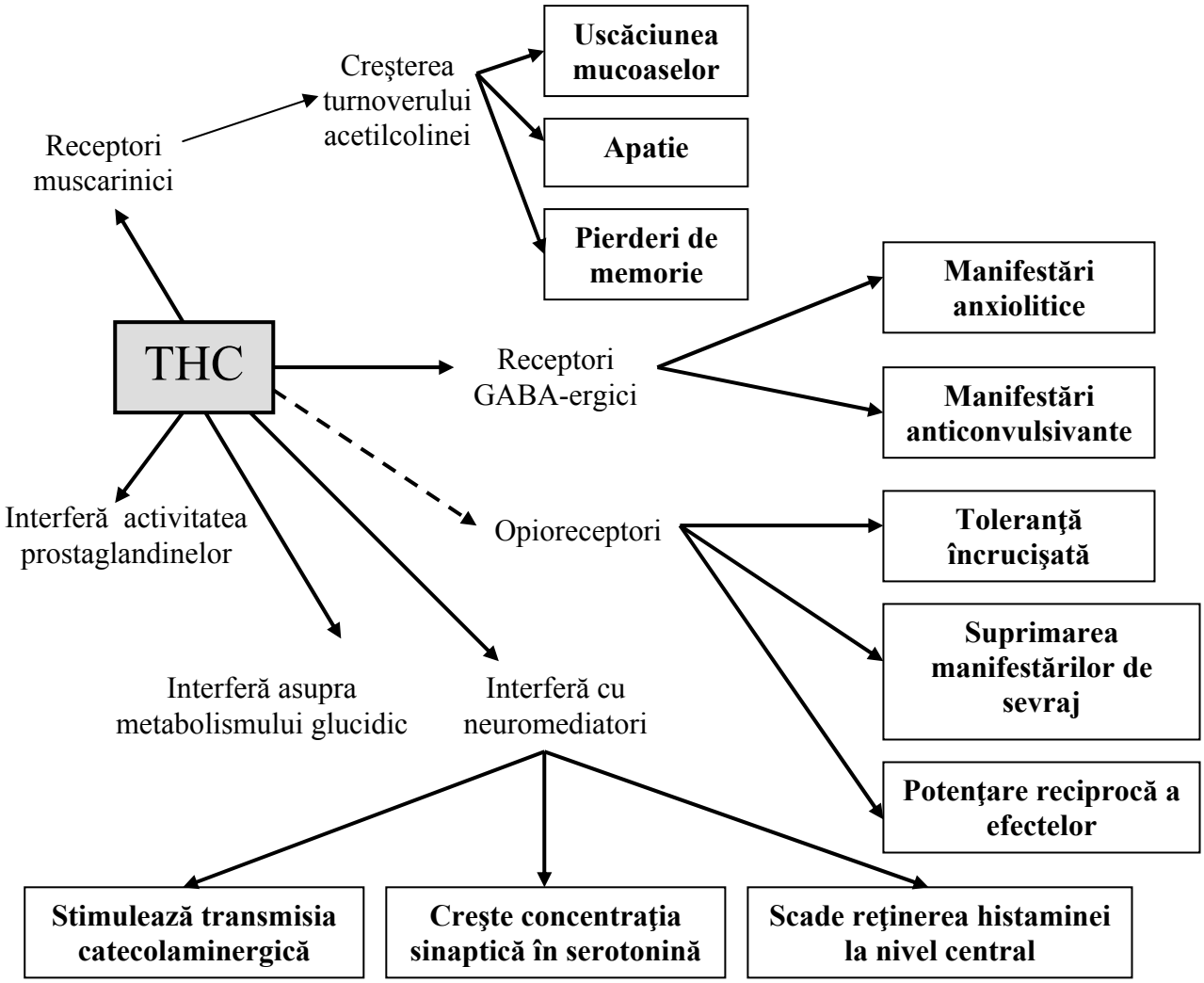


Fig. 3. Efectele farmacologice ale canabinoidelor

Elemente de diagnostic clinic

Canabisul**,** utilizat frecvent sub formă inhalatorie (fumat), ocazional ingerat şi rar administrat i.v., determină obişnuit la 20 minute, euforie cu somnolenţă, percepţia de imagini mărite şi distorsionate, culori şi sunete. Senzaţiile tactile pot fi şi ele alterate. Tahicardia este mereu prezentă, iar consumul frecvent poate produce sufuziuni conjunctivale, tahicardie, hipotensiune şi ataxie. Dozele mai mari induc halucinaţii auditive şi vizuale, confuzie, depersonalizare, panică.

Injectarea intravenoasă a infuziilor de canabis duce la fenomene mai severe. În câteva minute, apar greţuri, vărsături, frisoane urmate la un interval de aproximativ o oră de diaree profuză, tahicardie, hipotensiune şi artralgii.

Efectele pe termen scurt a consumului de canabis

Consumatorul caută o senzaţie ebrioasă, de bine, euforie, de dezinhibare, cu modificarea percepţiilor, fenomene variabile, în funcţie de subiect. Această fază nu prezintă alte pericole decât cele asemănătoare unei ebrietăţi alcoolice, deci expune la accidente rutiere.

La anumiţi subiecţi fragili psihic, dozele foarte puternice (peste 30 mg THC) ar putea induce apariţia bufeurilor delirante, de altfel descrise pe larg de autori din secolul XIX (celebra "psihoză canabică"), dar rare în practica clinică cotidiană. Totuşi este sigur că unii subiecţi ar putea

decompensa pe plan psihiatric manifestând atacuri de panică, anxietate extremă, respectiv manifestări mai grave, ca psihoze sau delir paranoid.

Manifestările benigne (cefalee, vărsături episoade de dispnee) nu necesită asistenţă specifică, dar trebuie să fie suficient de evocatoare pentru practician ca semn al consumului de canabis. Medicul va trebui să evalueze originea posibilă a acestor manifestări.

La copilul mic, în cazul ingestiei accidentale se evidenţiază somnolenţă, areflexie pupilară, simptomatologie gastrică frustă. Supoziţia clinică trebuie confirmată de dozarea canabinoidelor în urină.

Un supradozaj masiv se traduce prin reacţii psihice, cu crize halucinatorii (auditive şi vizuale) şi paranoice, rar prin trecere la acte de suicid.

Efectele pe termen lung a consumului de canabis

1. Manifestările neuropsihice

- modificări persistente de comportament
- pierderea memoriei pe termen scurt
- creşterea timpului de reacţie
- apragmatism, necoordonare
- indiferenţa psihomotorie
- ***„sindromul amotivaţional”***(dezinteres privind viaţa socială, şcolară, familială, interesul fiind focalizat în special asupra drogului, obţinerea sa şi prietenilor cu care îl consumă).
- **fenomene de „flash-back”** (retrăire a experienţei independent de consumarea produsului), analoge celor raportate în timpul folosirii halucinogenelor (la politoxicomani, sau consumatorii ce asociază alcoolul cu canabis).

Canabisul este în acest sens un drog cu psihotoxicitate înaltă, în ciuda unei toxicităţi somatice slabe şi în aceeaşi măsură în care el este consumat de către subiecţi tineri, adolescenţi mai fragili, şi în timpul unei perioade din existenţă în care investiţiile afective şi sociale joacă de obicei un rol primordial. Aceste manifestări ar putea compromite inserţia socială a subiectului, puţin înclinat către o activitate regulată, refuzând supunerea la rigorile unei slujbe sau autorităţii parentale.

2. Acţiunea asupra aparatului cardiovascular

- tahicardie
- mărirea necesarului de oxigen a miocardului de origine simpatică
- vasodilataţie periferică
- hipotensiune ortostatică
- crize rare de angor.

3. Acţiunea asupra aparatului respirator

- tuse
- iritaţie a căilor aeriene superioare
- crize de astm uneori grave (alergeni conţinuţi în preparate)
- cancerele bronhopulmonare (la tineri ce consumă regulat cantităţi mari de haşiş)
- aspergiloza pulmonară (marijuana obţinută ilegal este contaminată cu A. Flavus şi A. Fumigatus).

4. Acţiune cancerigenă

- cancerul cavităţii bucale
- cancer laringian
- cancere ale tractului respirator (plămâni)
- neoplazii ale limbii, amigdalelor, sinusului piriform, sinusurilor paranazale.

5. Alte acţiuni

- ulcere gastrice şi tulburări de digestie;
- diminuarea reuzistenţei la infecţii;
- scăderea activităţii sexuale (în timp ce utilizarea drogului se prelungeşte);
- malformaţii ale celulelor germinale cu oligospermie şi hipotestosteronemie;
- creşterea incidenţei leucemiei acute la vârste mici, la copii născuţi din mame consumatoare mari de canabis;
- apariţia hipocratismului digital (consumul cronic de haşiş determină creşterea catecolaminelor cu vasodilataţia arterelor periferice).

Dependenţa dată de canabis

Se admite în prezent că dependenţa fizică este foarte slabă. Problemele descrise la sevraj (iritaţia, transpiraţi, gastralgii etc.) cedează la administrarea de anxiolitice uşoare deoarece relevă mai mult sfera psihică la subiecţii înclinaţi la somatizare. Există o toleranţă manifestată la o creştere relativă a dozelor consumate: în jur de 20-50 mg/zi la un produs în fapt activ 10 mg/zi pentru un adult mediu. Cu toate acestea cea mai mare parte a consumatorilor nu depăşesc un prag atins rapid în relaţie cu particularităţile cinetice ale canabisului descrise mai sus.

Supradozajul

De subliniat că nu există niciodată supradozaj de canabis în sensul în care incidentele înregistrate nu au consecinţe somatice grave, în afara crizelor astmatice. Un pericol psihic destul de frecvent în condiţii de supradozaj, consum cronic şi tulburări psihice preexistente, dar adesea compensate îl reprezintă criza acută de angoasă sau episoadele psihogene veritabile, cu delir paranoiac sau megalomaniac, uneori cu trecerea la acte de violenţă.

Confirmarea paraclinică

Examenul toxicologic pune în evidenţă THC. Testele urinare dau un răspuns rapid şi pot elucida etiologia unei come, mai ales la copii, altfel fiind necesare explorări invazive, precum puncţia lombară, analize biochimice, chiar CT.

Este prezentă o importantă **leucocitoză cu neutrofilie** şi **hipoglicemie**.

Poate surveni tranzitor o **insuficienţă renală**.

După fumatul a 3 sau mai multe ţigări pe zi, un individ care apoi opreşte consumul drogului complet şi adoptă un program de gimnastică excesiv pentru a mobiliza grăsimile din depozite (THC se depozitează în ţesutul adipos) va ieşi pozitiv la testarea urinară de THC (50-100 ng/ml) peste 2 luni. Un individ care fumează ocazional va ieşi pozitiv la testare (500-1000 ng/ml) mai mult de 3-4 zile. Inhalarea pasivă de fum de marijuana la cei care nu consumă drogul poate determina un test urinar pozitiv cu valori de 20 ng/ml rar până la 40 ng/ml. Toate testele calitative urinare pozitive trebuie confirmate de determinări cantitative prin gaz-cromatografie.

Diagnostic diferenţial

Se face pe baza anamnezei, examenului fizic şi explorărilor paraclinice cu:

- sindromul de sevraj alcoolic sau la sedativ-hipnotice (anamnestic);

- intoxicaţie cu alte substanţe halucinogene:
  - LSD
  - PCP
  - cactus peyote
  - amfetamine
  - anticolinergice
  - ciuperci necomestibile halucinogene (tabel 10);
- traumatisme cranio-cerebrale.

Tabel 10. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu marijuana

Drogul	Aspecte clinice	Complicaţii
Fenciclidina (PCP)	Nistagmus, agitaţie, ataxie, halucinaţii	Rigiditate musculară, convulsii, comă, rabdomioliză, hiperpirexie
LSD	Paranoia, anxietate, psihoză, halucinaţii	"flashback"
Cactus peyote	Greaţă, vărsături, dureri abdominale, transpiraţii profuze, cefalee, anxietate, paranoia	Rare
Amfetamine halucinogene	Excitaţie, agitaţie, halucinaţii, confuzie, anorexie	Rigiditate musculară, convulsii, comă, hemoragie intracraniană, hipertermie, rabdomioliză, vasculită
Anticolinergice	Agitaţie, halucinaţii	Toxidrom anticolinergic
Ciuperci necomestibile	**Psilocibina** – greţuri, vărsături, efecte LSD –like. **Acidul ibotenic** – simptome SNC	Rare
Nucşoară ("nutmeg")	Greţuri, vărsături, dureri abdominale, halucinaţii, delir, stupor	Rare

Tratament

1. Terapia va fi suportivă, având în vedere reechilibrarea volemică şi corecţia hipoglicemiei, iar de regulă răspunsul şi evoluţia favorabile apar în 24 ore.
2. În cazul ingestiei accidentale a unor doze mari de canabis, în primele 30 minute – 1 oră se practică lavaj gastric şi administrare de cărbune activat pe sondă nazo-gastrică (30-100 g la adulţi, 1-2 g/kg la copii). Se poate adăuga o doză de purgativ salin sau sorbitol la prima doză de cărbune activat.
3. Pacienţii cu reacţii depresive, halucinatorii sau psihotice vor fi plasaţi într-o cameră liniştită şi calmaţi.
4. Pentru pacienţii cu agitaţie extremă – benzodiazepine (5-10 mg Diazepam p.o.).
5. Hipotensiunea arterială răspunde la umplere vasculară şi poziţie Trendelenburg, fără a fi necesare vasopresoare.

4. SOLVENŢII VOLATILI

Utilizarea solvenţilor organici în scopul inducerii unei stări de ebrietate constituie o toxicomanie singulară în practică, denumită prizare („sniff" înseamnă a inspira, a trage pe nas, a mirosi, a priza).

Produşi utilizaţi

Sunt evident foarte numeroşi şi în marea lor majoritate foarte accesibili. Ei sunt uşor de disimulat şi rapida reversibilitate a acţiunii lor permite o toxicomanie adesea discretă. Distingem în mod schematic:

- cleiul şi adezivii ce conţin un solvent organic;
- solvenţii puri: diluanţii din pictură, produsele de demachiaj sau de detaşare de pe ţesuturi (tetraclorura de carbon sau "apa stacojie");
- gazele combustibile: butanul şi propanul nu diferă de alte produse organice decât prin volatilitatea lor la temperatura camerei;
- gazele conţinute în aerosoli sub formă lichefiată (butan, propan, freon, acum reglementate, foran, flugenul extinctoarelor, etc.);
- carburanţi, în special cei pentru scutere sau motorete;
- o gamă de produse ce au în comun doar posibilitatea folosirii de toxicomani: alcooli (metanol din unele produse menajere, izopropanol şi rudele antigelului), oxid de carbon inhalat direct la ieşirea din eşapamentul motoarelor;
- eterul, în schimb, a fost reglementat din 1984 şi nu mai constituie o practică curentă, chiar dacă în secolul trecut a fost substratul banal al intoxicaţiilor, inhalat sau ingerat.

Mod de administrare

Practica inhalării (prizării*)*

Consumatorul caută să concentreze la maximum vaporii organici în atmosfera alveolară. El va elimina diluţia, pe de o parte şi pe de altă parte va creşte volatilitatea prin încălzirea produsului (în special când e vorba despre clei sau lipici). Această încălzire explică accidentele prin explozie sau ardere adesea înregistrate. Aerul rezidual va fi expirat la maximum pentru a goli plămânii. Apoi, toxicomanul ("sniffer") va inspira în bufeuri repetate solventul conţinut în general într-o pungă de plastic sau într-o mică sticlă. Această secvenţă de douăzeci de aspiraţii sunt repetate imediat ce drogul încetează să acţioneze, cel mai frecvent în câteva minute. Aerosolii pot fi pulverizaţi direct în gură, iar gazele de eşapament aspirate la ieşirea din ţevile respective.

Rapel fiziopatologic

Toxicitatea în practică

Accidentele sunt mai frecvente decât ne lasă statisticile să presupunem, deoarece multe dintre ele trec neobservate (accidente de circulaţie în stare de ebrietate, absenţa diagnosticului exact prin ignoranţa medicului etc.). Gravitatea lor este legată de natura produsului, modul său de administrare şi susceptibilitatea individuală a consumatorului.

Toxicitatea pentru aparatul respirator: afectarea mucoaselor labială şi nazală, cu eritem în flacără foarte caracteristic, epistaxis, ulceraţii buco-faringiene, tuse; hipoventilaţie, edem pulmonar acut prin tulburări de ritm (tricloretilena); edem pulmonar acut lezional prin agresiunea directă a membranelor celulare bronşice sau alveolare hemoragii masive cu congestie vasculară şi deces frecvent. Autopsia relevă adesea prezenţa unor vacuole lipidice voluminoase ce evocă o pneumopatie "uleioasă". Această distrucţie masivă a plămânului, rezultatul proprietăţilor litice ale solvenţilor explică o parte importantă din decesele prin moarte subită după inhalare ("sudden sniffing death").

Toxicitatea pentru SNC: lipofilia extremă a solvenţilor explică rapiditatea acţiunii lor asupra ţesutului nervos. Dozele mici induc o senzaţie ebrioasă, cu euforie, logoree, incoordonare motorie. Revenirea la normal este rapidă, de ordinul a câteva minute şi se însoţeşte uneori de cefalee violentă. Este descrisă de asemenea o perioadă de excitaţie, cu episoade agresive, trecere la acţiune. Doze mai mari induc tulburări senzitive, privind în special percepţiile vizuale şi auditive. Acestea preced adesea coma, urmată de exitus prin depresie respiratorie sau aritmie. Inhalarea esenţelor ce conţin tetraetil de plumb sau eter în concentraţie mare poate induce encefalopatii ireversibile.

Remanenţele de ataxie cerebeloasă ca şi potenţializarea crizelor la subiecţii cu antecedente epileptice vor fi frecvente.
Toxicitatea pentru sistemul nervos autonom: cetonele induc nevrite şi în special nevrite optice.
Toxicitatea pentru aparatul digestiv: semnele sunt în practică puţin specifice, cu scăderea apetitului până la anorexie, scădere ponderală, greţuri, vărsături. Ultimele survin adesea la distanţă de inhalare şi nu sunt corelate deloc cu intoxicaţia. Ele pot fi la originea unui sindrom Mendelson, dacă survin într-o fază de obnubilare. Derivaţii halogenaţi (cei care conţin atomi de clor, brom, fluor) sunt adesea la originea manifestărilor hepatice mai mult sau mai puţin acute.
Toxicitatea pentru aparatul urinar: se produc leziuni tubulare ce stau la originea unei oligoanurii.
Toxicitatea pentru sistemul cardiovascular: riscul de aritmii în cazul hidrocarburilor halogenate şi freonilor este majorat de hipoxie, explicând o parte din decesele imediate.
Toxicitatea pentru liniile sanguine este redutabilă pe termen lung, în cazul benzenului prezent în concentraţie reglementată în toluen şi xileni (în practică, acest tip de efect toxic va fi de competenţa bolilor profesionale).
Accidente independente de toxicitatea solvenţilor: ebrietatea indusă de solvenţi va fi la originea accidentelor de circulaţie (precum alcoolul, tranchilizantele sau cocaina). Asfixia, fie prin introducerea capului în pungă pentru a inhala, fie prin cale falsă digestivă, reprezintă un procent notabil din cauzele deceselor. Mai sunt de menţionat şi arsurile produse de încălzirea anumitor produse explozibile sau inflamabile.

Elemente de diagnostic clinic

Circumstanţe de producere a intoxicaţiei

Manifestările acute ale inhalaţiilor fiind fugace, ţinând cont de cinetica substanţelor şi deţinerea lor perfect legală, este dificil de apreciat obiectiv proporţia adolescenţilor care practică această toxicomanie. Se disting schematic două grupe de utilizatori:

- populaţia cea mai numeroasă utilizează solvenţi, în grup, pentru „experienţă" sau ca un veritabil ritual de iniţiere prealabil integrării într-o bandă; asocierea cu alcoolul (bere) ar fi frecventă;
- indivizi care recurg mai rar la solvenţi într-o practică solitară la sfârşitul unei veritabile tentative suicidare. Este vorba de adolescenţi sau adulţi tineri (14-20 ani) care pot recurge în cazul unui gest suicidar la injecţii intravenoase (asemănător cu anumite injecţii cu alcool).

Noţiunile importante privesc evoluţia acestor subiecţi: proporţia celor care fac pasul spre opiacee este de departe superioară celor care consumă canabis. Este important de a fi vigilent în timpul consultaţiei unui asemenea toxicoman mai ales în faţa unui subiect tânăr care prezintă mai ales tulburări nervoase, dificil de a fi încadrate într-o patologie.

Supradozajul

Coma survine brutal, însoţită de tulburări respiratorii majore, o cianoză şi crize epileptice, pe fond de vărsături şi hemoragie. Sindromul renal antrenează anurie şi tulburări ionice. Moartea survine în general prin stop cardiac.

Tratament

1. În cazul supradozajului (urgenţă majoră) este obligatoriu în spital (asistenţă respiratorie, oxigenoterpaie, lavaj gastric în caz de ingestie, prevenţia aritmiilor, administrare de Diazepam).
2. Trebuie evitată administrarea de Adrenalină sau analogi pentru susţinerea tonusului cardiovascular deoarece potenţează aritmiile.

„POPPERS”

Este denumirea comună folosită pentru o categorie de droguri inhalatorii variate. Este vorba de soluţii foarte volatile ce conţin derivaţi nitraţi (înrudiţi cu trinitrina sau nitroglicerina, cum sunt izobutil-nitritul, butil-nitritul şi nitritul de amil) solubilizaţi într-un alcool. Consideraţi ca afrodisiac datorită acţiunii lor vasodilatatoare presupusă că stimulează erecţia, inducând o senzaţie vertiginoasă în timpul orgasmului şi cu reputaţie că produc dezinhibiţie, au fost utilizaţi de populaţia homosexuală în special în S.U.A., inhalaţi direct sau cu ajutorul inhalatoarelor. Sunt comercializaţi în sex-shop-uri sau în localuri de noapte specializate. Folosirea lor este oficial interzisă în Franţa. Se prezintă sub formă de mici flacoane de sticlă opacă, conţinând câţiva mililitri de solvent, cu nume evocator („Quick silver”, „Rush”, „Hard Ware”, etc.).

Se utilizează inhalând vaporii dintr-o sticlă deschisă, efectul apărând în câteva secunde şi durând 1-2 minute. Aceste droguri sunt la originea tulburărilor cardiace prin aritmii şi tahicardie, hipertensiune arterială, accelerarea ritmului respirator, bufeuri de căldură, vasodilataţie cu eritem al feţei. Episoadele de hipotensiune reacţională sunt frecvente. După utilizare, timp de câteva zile se produce o depresie a sistemului imunitar. Aceste substanţe sunt methemoglobinizante, fiind descrise frecvent ingestiii mortale. Folosirea cronică determină anemii, dermatite faciale „în flacără”, ce cuprind baza nasului, cu edem şi sub formă de cruste gălbui pe aripile nasului, celebrele dermatite „poppers” descrise de autorii americani.

5. LSD 25 („acidul”)

Dietilamida acidului lisergic (LSD) este un halucinogen activ la doze infime. A fost sintetizat de chimistul Hoffmann plecând de la un alcaloid extras dintr-o mică ciupercă ce parazitează secara, ergotul. Cunoscut de peste 60 ani, acest compus a dat loc unor pasionante studii ştiinţifice, revoluţionând conceptul nostru asupra funcţionării psihicului uman. Se înrudeşte chimic cu medicamente bine cunoscute precum dihidroergotamina sau metisergidul.

Din 1993, după un declin uşor al consumului, LSD a fost din nou vândut în cantităţi mari, de ordinul a 5-10 milioane doze pe lună, de către distribuitori.

Prezentarea LSD 25

LSD conţinut într-un număr de produse este cel mai uşor disimulabil pentru că este vorba în general de un lichid incolor susceptibil să se îmbibe în orice substrat. Ştiind că se consumă pe cale orală, este uşor de disimulat sub formă de mici pătrate de sugativă (denumite „timbre”) impregnate fiecare cu o picătură de drog şi ascunse de exemplu, într-o cutie de chibrituri şi care se plasează sublingual pentru a obţine efectul drogului. Se poate prezenta, anecdotic, sub formă de cristale care sunt fumate sau injectate. Se găseşte şi sub formă de pilule, ce conţin LSD sub 3 μg.

Rapel fiziopatologic

Mecanismul de acţiune al LSD, ca şi în cazul altor halucinogene, nu este bine explicat. Se pare că acţionează asupra unui număr mare de receptori diverşi, însă activitatea asupra mediaţiei serotoninergice este cu adevărat esenţială (analogia structurală cu serotonina este evidentă). Acţiunea farmacologică se dezvoltă de o manieră aproximativ similară pentru toate psihodislepticele clasice, dar diferă dozele. În timp ce pentru mescalină este vorba de doze de ordinul a 5 mg/kg, pentru psilocibină sunt necesare 15 μg/kg, iar pentru LSD doze de 0,5-2 μg/kg.

Elemente de diagnostic clinic

Efectele asupra SNC: „acidul” se consideră că induce o stare de depersonalizare şi de „atemporalitate”, favorabile experienţelor mistice. Trăirile vor fi condiţionate considerabil de mediul cultural şi gradul de sugestibilitate al consumatorului.

Manifestările centrale debutează la o jumătate de oră până la o oră după ingestie.

- episod de euforie intensă;
- abolire a memoriei pe termen scurt;
- halucinaţii (3-6 ore);
- distorsionare a imaginilor retiniene, iluzii vizuale de tipul viziunilor caleidoscopice;
- sindrom Weizsäcker (metamorfoze, acufene, o impresie de distorsiune a timpului, o modificare a percepţiilor tactile);
- sinestezii („auzirea" culorilor şi „vederea" sunetelor).

Efectele de „flashback" (experienţa va fi repetată independent de consumul drogului).

Comportamentele suicidare sunt cauza numeroaselor decese, atunci când nu sunt consecinţa iluziilor de a putea zbura, care explică defenestrările.

Efecte simpatomimetice. Folosirea LSD induce o tahicardie şi o creştere a tensiunii arteriale, midriază, transpiraţii profuze şi febră. Marea majoritate a manifestărilor somatice nu au mare importanţă clinică.

Alte efecte: rabdomioliză, sindrom neuroleptic malign.

Reacţii cronice

Smith şi Seymour au descirs patru tipuri de reacţii cronice la LSD în anii '60: **reacţii psihotice prelungite**; **depresii** suficient de severe pentru a fi mortale; efecte de tip **„flashback"; exacerbări ale afecţiunilor psihiatrice preexistente**. De atunci a mai fost descrisă o a cincea reacţie cronică – o **tulburare de percepţie post-halucinatorie** (posthallucinogen perception disorder - PHPD).

Reacţiile psihotice prelungite au similarităţi cu reacţiile schizofrenice şi par să apară mai frecvent la persoane cu dificultăţi psihologice preexistente, în principal personalităţi prepsihotice sau psihotice. Dezorganizările de personalitate induse de drogurile psihedelice pot fi severe şi prelungite, iar tratamentul lor necesită medicaţie antipsihotică şi îngrijire într-un centru specializat, urmată de consultanţă ambulatorie.

Tulburarea de percepţie post-halucinatorie (PHPD) se manifestă printr-o tulburare de percepţie persistentă a indivizilor, pe care o descriu ca a trăi într-o „balon", sub apă. Mai descriu dâre de lumină şi imagini care urmează mişcărilor mâinilor şi adesea îşi descriu existenţa ca o trăire într-o „ceaţă purpurie". Această tulburare de percepţie este agravată de folosirea drogurilor psihoactive, inclusiv alcool sau marijuana şi este deosebită de „flashback", care este un fenomen mai degrabă episodic, decât cronic. Cei care au PHPD suferă de anxietate, chiar panică şi devin fobici şi deprimaţi. Aceşti pacienţi nu au un istoric de suferinţă psihiatrică înaintea începerii consumului de droguri psihedelice. PHPD poate apare chiar şi după o singură priză de LSD.

Toleranţa se dezvoltă rapid printre consumatorii de LSD. O doză iniţială de 50 μg, cu administrări o dată sau de douăori pe săptămână, adesea conduc în câteva săptămâni la doze de 400 chiar 800 μg.

Hipertermia

După consumul de LSD se poate observa sindromul neuroleptic malign. Biopsiile musculare evidenţiază mioedem, necroze focale şi depleţia glicogenului şi lipidelor. Dantrolenul poate reduce febra şi rigiditatea, poate de asemenea să amelioreze starea de conştienţă.

Dependenţa şi obişnuinţa la LSD

Sevrajul la LSD nu are incidenţă fizică şi produsul nu dă obişnuinţă. În schimb, o dependenţă psihică uneori intensă se poate observa, în special la tinerii consumatori, în măsura în care „excursia" modifică subiectiv sentimentele lor mistice sau erotice într-un mod favorabil.

Confirmarea paraclinică

Gazcromatografia cu spectrometrie de masă este utilă pentru confirmarea prezenţei în urină a LSD până la o limită inferioară de 5 pg/ml. **Cromatografia în strat subţire de înaltă performanţă** (HPTLC) este o tehnică de determinare a nivelurilor urinare mai mici de 1 μg/l.

Metaboliţii reactivi pot da reacţii pozitive încrucişate prin radioimundozare (RIA), dar HPTLC rămâne negativă. LSD poate fi determinat în urină şi prin RIA după 3 zile până la un nivel de 0,1 ng/ml. Drogul mai poate fi detectat şi în ser prin HPLC sau RIA.

Tratament

1. Monitorizarea semnelor vitale şi asigurarea libertăţii căilor aeriene şi circulaţiei.
2. Eliminarea restricţiilor.
3. Calmarea şi sedarea pacientului cu Diazepam, la nevoie.
4. Evitarea fenotiazinelor (scad pragul convulsiilor).
5. Evitarea lavajului gastric care e ineficient şi poate exacerba reacţiile psihotice. Nu există date suficiente asupra utilităţii hemoperfuziei sau hemodializei.
6. Decontaminarea intestinală este rar necesară, fiindcă LSD este rapid absorbit, iar folosirea acestor metode intensifică tulburările de comportament.
7. Creşterea eliminării prin metode ca hemoperfuzie, hemodializă sau dializă peritoneală nu se folosesc în intoxicaţia cu LSD, deoarece timpul de înjumătăţire este scurt, iar tabloul clinic este rareori sever.
8. Antidot specific al intoxicaţiei nu există.
9. **Atacul acut de panică** se tratează prin măsuri suportive, calmarea şi liniştirea pacientului, reducerea stimulării senzoriale (plasarea bolnavului în mediu liniştit, sigur, de preferat cu o persoană de încredere care să-i ofere încredere permanentă). Constrângerile vor fi evitate, dar pot deveni necesare în cazul comportamentului distructiv. Diazepam 5-10 mg i.v. (pentru adulţi) va fi folosit pentru sedare. Haloperidolul poate fi folosit ca drog de linia a doua, când toate celelalte măsuri nu au reuşit să calmeze pacientul.
10. **Reacţiile psihotice acute** vor fi tratate cu prudenţă cu neuroleptice (Haloperidol). Fenotiazinele dau hipotensiune, sedare, potenţează efectele anticolinergice, scad pragul convulsivant şi dau reacţii extrapiramidale. Majoritatea halucinaţiilor vizulae sunt mai degrabă iluzii, decât halucinaţii adevărate, iar pacienţii înţeleg că ceea ce văd este indus de drog.
11. **Episoadele de „flashback”** necesită psihoterapie, agenţi anxiolitici şi neuroleptice.

6. ALCALOIZII HALUCINOGENI

Numeroşi în regiunile tropicale, ei sunt aproape întotdeauna extraşi din plante.

ANTICOLINERGICELE

În regiunea noastră, se utilizează plante din familia solanaceelor, ***Datura stramonium*** (ciumăfaie) şi ***Atropa Belladonna*** (mătrăguna). Aceste plante sunt efectiv halucinogene la doze apropiate cu dozele letale. Ingredientele active sunt reprezentate de atropină, scopolamină, hiosciamină şi hioscină. Aceşti compuşi sunt antagonişti competitivi ai receptorilor muscarinici.

Diagnostic

Intoxicaţiile acute cu aceste plante reprezintă urgenţe medicale, având tabloul unei intoxicaţii atropinice clasice.

Semnele anticolinergice centrale includ: hipertensiune, stare de conştienţă alterată, agitaţie, halucinaţii, convulsii, febră.

Manifestări periferice: tahicardie supraventriculară, piele uscată şi roşie, ileus, retenţie urinară, midriază, hipertermie. Pacientul poate sau nu să aibă prezente toate aceste semne, dar toxidromul anticolinergic central este prezent şi în absenţa semnelor periferice.(4,13)

Mai sunt de amintit 2 substanţe de origine exotică binecunoscute datorită influenţei pe care au avut-o asupra a numeroşi scriitori americani ai anilor 60: mescalina şi psilocibina.

MESCALINA

Este extractul dintr-un mic cactus din America Centrală, peyote sau mescal ***(Lophophora williamsii)***, ale cărui flori sunt consumate tradiţional de indieni. Această substanţă stă la baza delirului descris de A. Artaud şi H. Michaux, iar folosirea sa a fost ridicată în slavă de A. Huxley. Există şi o mescalină de sinteză sub formă de comprimate sau extract lichidian, pe piaţa americană.

În SUA, cactusul halucinogen peyote creşte aproape exclusiv într-o zonă îngustă din sudul Texasului, la est de Laredo. Peyote conţine 1-6% mescalină. O doză medie de mescalină de 5 mg/kg produce efecte psihice şi halucinaţii vizuale.

Diagnostic

Mescalina e rapid absorbită şi produce:

- **o fază de afectare digestivă** moderată (greţuri, vărsături, rar diaree) în 30-60 minute;
- urmată de o **faza de efecte simpatomimetice** (midriază, tahicardie moderată, hipertensiune, transpiraţii profuze, tremor);
- pot apare nistagmus, ataxie şi hiperrreflexie.
- **faza senzorială** (similară intoxicaţiei cu LSD - halucinaţii vizuale viu colorate) începe după ce greaţa şi vărsăturile scad în intensiatate şi are un maxim la 4-6 ore după ingestie;
- deşi senzoriul rămâne clar, labilitatea emoţională, anxietatea, reacţiile de panică predispun aceşti pacienţi la traumatisme autoprovocate sau accidentale.

Dozele de mescalină de peste 20 mg/kg se asociază cu hipertensiune, bradicardie, depresie respiratorie, dar decesele prin drog sunt mai puţin frecvente decât decesele prin accidentele ce survin ca urmare a percepţiilor alterate. Simptomele dispar la 12 ore după ingestie.

NUCŞOARA

Este sămânţa plantei ***Myristica fragrans,*** care creşte în Grenada, sudul Pacificului şi Indiile de Est. Miristicina, elemicina şi safrolul formează 80% din uleiurile volatile care dau manifestările clinice.

Diagnostic

1-3 nucşoare sau 5-30 nuci de pământ vor induce efectele psihologice. Măcinarea nucii poate reduce toxicitatea pentru că ingredienţii activi sunt volatili.

Apar greaţă, vărsături dureri abdominale în primele 6 ore de la ingestie. Acestea sunt apoi urmate de o perioadă de delir şi stupor, care se rezolvă de regulă în 24 ore. Alte semne clinice sunt foarte rare.(4,5,13)

PSILOCIBINA*,* din diverse ciuperci halucinogene exotice, este folosită rar în prezent, având succes în Europa doar în epoca psihedelică (vezi capitolul „Intoxicaţii cu ciuperci necomestibile”).

Spradozajul halucinogenelor

Manifestările esenţiale vor fi de ordin psihic. În general, simpla administrare parenterală de benzodiazepine va aduce calmul. Episoadele de “flash-back” nu necesită un anume tratament, dar necesită o supraveghere continuămamunui subiect gata oricând să treacă la fapte.

Tratamentul intoxicaţiilor cu alcaloizi halucinogeni

1. Cel mai bun tratament este plasarea bolanvului într-un mediu liniştit şi întunecos, unde este liniştit cu calm.
2. Decontaminarea nu e de obicei necesară, decât atunci când a fost consumat şi un alt drog, mai toxic. Diazepamul este sedativul de ales (oral sau i.v.) dacă un mediu liniştit nu calmează pacientul.

7. FENILETILAMINELE ŞI DERIVAŢII LOR

Acest grup înglobează compuşi chimici înrudiţi cu amfetaminele. Dar având în vedere particularităţile structurale, acţiunile în special simpatomimetice sunt dublate de efecte psihodisleptice la doze medii sau mari, rezultând o interacţiune cu mediatorii serotoninergici (fig.4).

Majoritatea substanţelor din acest grup sunt produşi de sinteză. Aceste substanţe există şi sub formă naturală, în special în plante. Astfel, nuca muscad (care conţine myristicină) este folosită ca substitut al halucinogenelor (dozele active sunt foarte toxice).

METILEN-DIOXI-METAMFETAMINA (MDMA)

Este reprezentatul cel mai important al acestei clase, substanţă cunoscută sub numele de **„ecstasy”** („pilula dragostei”). La sfârşitul anilor 1985, s-a dovedit că pretenţia de afrodisiac miraculos al acestei substanţe riscă să fie fatală la doze de 200 mg. MDMA şi drogurile înrudite sunt derivaţi de amfetamină, ce au şi unele din proprietăţile mescalinei. Toate aceste substanţe seamănă cu neurotransmiţătorii naturali, epinefrină şi dopamină (fig.4) şi majoritatea efectelor lor biologice seamănă cu cele ale adrenalinei, dopaminei şi serotoninei. Amfetaminele au fost sintetizate în 1885, MDA în 1910 şi MDMA în 1912.

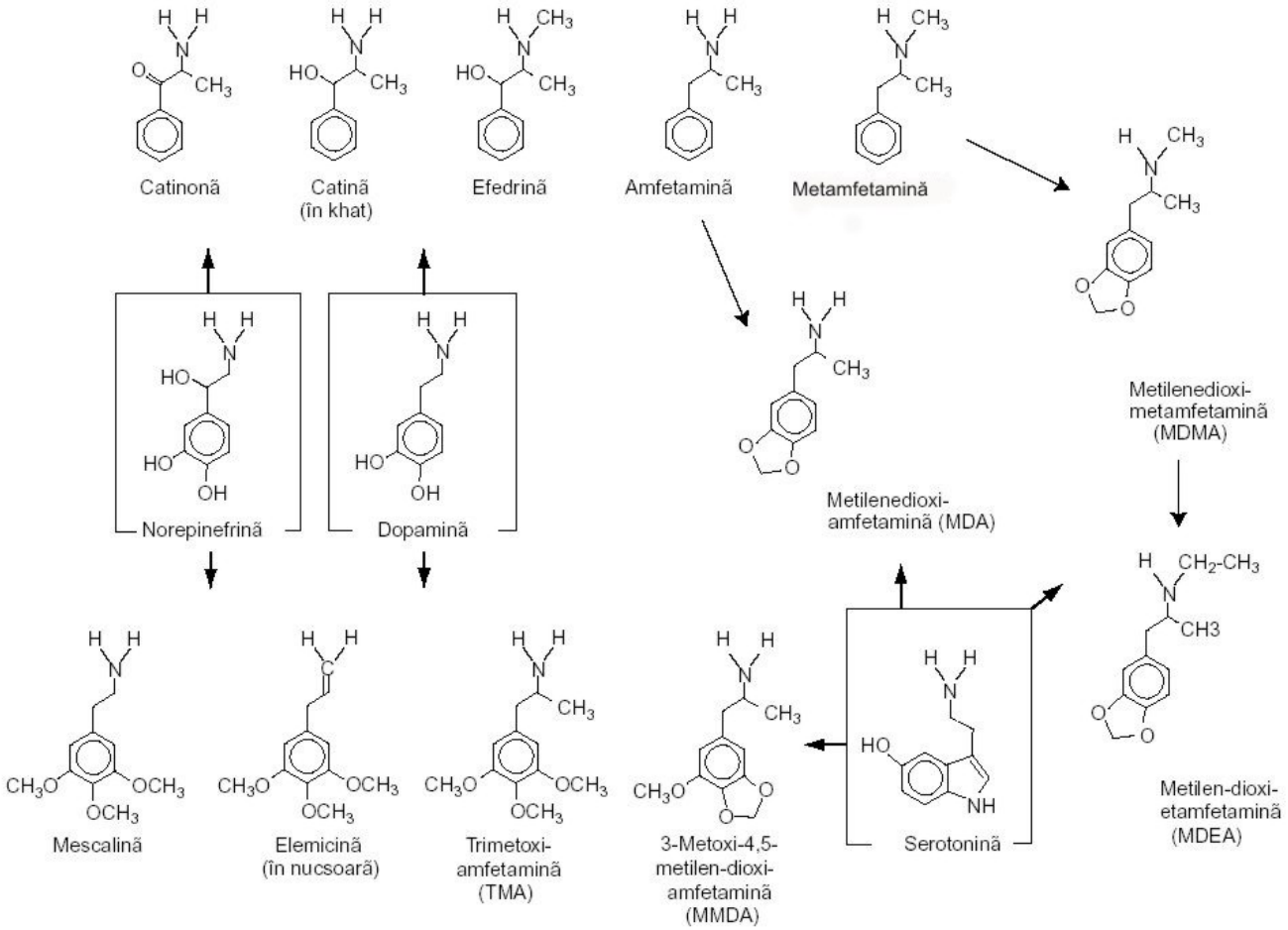


Fig. 4. Structura chimică a MDMA şi drogurilor înrudite, comparativ cu a neurotransmiţătorilor monoaminici. (săgeţile nu reprezintă căi metabolice sau de sinteză, ci indică stucturile cele mai asemănătoare).

Căi de administrare

MDMA şi compuşii înrudiţi se pot administra i.v., oral sau prin aspiraţie a pulberii. MDMA sau analogii şi derivaţii săi, sunt în general ingerate sub formă de pilulă ce conţine o doză de 50-150 mg, excepţional injectate. MDMA a fost folosit iniţial ca drog de petrecere, unde este consumat pentru a amâna oboseala şi a-i permite subiectului să danseze energic ore în şir. În acest scop, doza obişnuită este de 1-2 tablete în timpul petrecerii, dar s-au raportat şi doze de 10 tablete, în combinaţie cu alte droguri, care au dus la intoxicaţii acute.

Rapel fiziopatologic

MDMA este absorbit rapid din intestin, ajugând la o concentraţie plasmatică maximă la 2 ore de la administrarea orală. Metabolizarea se produce în ficat. Cu cât cresc concentraţiile şi enzimele sunt saturate, cu atât creşte disproporţionat concentraţia din sânge şi din creier a drogului. Cu alte cuvinte, creşteri mici ale dozelor, pot duce la creşterea riscului de intoxicaţie.

Eliminarea din organism este destul de lentă, timpul de înjumătăţire în sânge fiind de 8 ore. Este nevoie de 40 ore ca peste 95% din cantitatea de MDMA să fie îndepărtată din organism, ceea ce explică persisitenţa unor efecte ale drogului 1-2 zile după ingestie. Unii din metaboliţii MDMA sunt activi farmacologic, în special MDA, deci durata de acţiune poate fi prelungită.

Mecanismul de acţiune al MDMA şi derivaţilor:

⇒ **creşterea eliberării de neurotransmiţători monoaminici** (serotonină, noradrenalină şi în mai mică măsură, dopamină);

⇒ MDMA nu acţionează direct prin eliberarea serotoninei, ci mai degrabă prin legarea sa, blocând astfel transportorul implicat în recaptarea sa;

⇒ eliberarea crescută în sistem de serotonină şi posibil dopamină este mecanismul major ce stă la baza efectelor mentale distinctive ale MDMA;

⇒ creşterea eliberării de noradrenalină este în special responsabilă de efectele fizice, comune cu cele produse de amfetamine.

Neurotoxicitatea serotoninei

La doze mari, eliberarea masivă de serotonină nu numai că creşte riscul simptomelor acute psihotice dar cauzează şi afectarea chimică a celulelor care o eliberează (demonstrată experimental).

La consumatorii cronici de MDMA, examinaţi înafara efectului drogului, există:

⇒ niveluri anormal de scăzute ale serotoninei şi a metaboliţilor săi în LCR;

⇒ număr redus de molecule transportoare ale serotoninei;

⇒ creşte numărul celulelor gliale;

⇒ metabolismul glucidic şi fluxul sanguin sunt alterate în anumite segmente ale creierului;

⇒ reducerea răspunsului cortizolului şi prolactinei la stimularea prin sistemul serotoninic, modificare ce persistă până la un an şi mai mult după ultima administrare de MDMA.

Elemente de diagnostic clinic

Manifestările clinice apar în medie la o oră şi durează 6-8 ore. Pierderea efectului drogului va fi adesea brutală, însoţită de o fază de depresie intensă. Efectele căutate sunt o intensificare a percepţiilor senzoriale şi o scăderea inhibiţiilor sociale, la originea probabil a reputaţiei de afrodisiac a acestor produşi. Creşterea dozelor determină viziuni apropiate celor induse de LSD. La doze cuprinse între 150-500 mg există un risc mortal al intoxicaţiei, mai ales dacă derivatul a fost asociat cu consumul de alcool. Numeroase cazuri de supradozaj au fost descrise în S.U.A., moartea survenind după un tablou de confuzie mintală cu agresivitate, transpiraţii profuze, comă şi colaps cardio-respirator.

Efectele asupra consumatorilor, diferă în funcţie de doză, frecvenţa administrării şi durata consumului.

Efectele acute

Dorite:

⇒ Creştere importantă a vigilenţei (atenţiei), rezistenţei şi energiei, dorinţei sexuale şi o amânare a oboselii şi somnolenţei;

⇒ Senzaţie de euforie, o stare de bine, ascuţirea simţurilor;

⇒ Persoana este mai sociabilă, extrovertită, o senzaţie mai mare de apropiere de ceilalţi oameni şi o toleranţă mai mare faţă de ideile sau sentimentele celorlalţi.

Nedorite:

⇒ Creşterea tensiunii musculare, încordarea maxilarului, scrâşnet din dinţi (bruxism) şi o mişcare continuă a picioarelor.

⇒ Creşterea temperaturii corporale.

⇒ Anchiloza (amorţeala) şi durerea lombară şi a muşchilor membrelor în timpul primelor 2-3 zile după consumul MDMA.

⇒ Cefaleea, greaţa, pierderea apetitului, vederea neclară, gura uscată şi insomnia cât timp are efect drogul şi imediat după.

⇒ Frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială care sunt de regulă crescute în timpul consumului, tind să oscileze mult faţă de normal în zilele următoare.

⇒ Atenţia crescută excesiv se transformă în hiperactivitate, fugă de idei (cu o inabilitate de concentrare într-o manieră susţinută şi utilă) şi insomnie.

⇒ Alte tulburări includ: halucinaţii uşoare, depersonalizare (o senzaţie de detaşare de propirul corp), anxietate, agitaţie, comportament bizar şi recalcitrant.

⇒ Ocazional atacuri de panică, delir sau chiar scurte episoade psihotice, care de regulă se rezolvă rapid când dispare efectul drogului.

⇒ O zi sau două după consumul drogului, cele mai obişnuite acuze mentale sau de dispoziţie sunt dificultatea de concentrare, depresia, anxietatea şi fatigabilitatea.

În ciuda acestor acuze, majoritatea consumatorilor găsesc că efectele pozitive sunt mai numeroase decât cele negative, dar, odată cu repetarea frecventă a experienţei, efectele negative tind să devină mai importante decât cele benefice sau plăcute.

Efectele cronice sau reziduale

Problemele psihiatrice sunt variate, implicând funcţiile în care serotonina joacă un rol important şi sunt reprezentate de:

1. Tulburări de memorie, atât verbală cât şi vizuală, gradul afectării fiind aproximativ proporţional cu intensitatea consumului MDMA anterior (acest deficit al memoriei a fost corelat cu modificările în funcţia serotoninei determinate prin SPECT); a fost citat în literatură un caz de deficit prelungit al memoriei, asociat cu modificări cerebrale bilaterale (RMN) ca rezultat al unei singure expuneri la MDMA.
2. Tulburări ale funcţiei decizionale (funcţie executivă), procesării informaţiei, raţionamentului logic şi în rezolvarea unor probleme simple.
3. Impulsivitate crescută şi pierderea controlului de sine.
4. Atacuri de panică ce survin repetat când persoana nu se află sub influenţa drogului, chiar multe luni după abstinenţă.
5. Paranoia recurentă, halucinaţii, depersonalizare, episoade de "flashback" şi chiar psihotice, ce apar un timp dup ce individul opreşte consumul de MDMA.
6. Depresie severă, rezistentă uneori la orice alt tratament decât cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei şi ocazional ideaţie suicidară.

Problemele fizice pot apare fie atunci când se întrerupe consumul drogului, fie încep chiar în perioada consumului şi persistă mult timp ulterior. Printre acestea sunt de amintit:

1. Încordarea maxilarului şi scrâşnetul dinţilor (bruxism), descrise şi în perioada efectului acut al MDMA, care persistă în timpul perioadei de abstinenţă şi au ca rezultat o măcinare a molarilor.
2. Dureri şi crampe musculare, în special la muşchii lombari şi ai gâtului, ca rezultat al tensiunii şi spasticităţii musculare crescute responsabilă şi de încordarea maxilarului.
3. Scăderea tensiunii arteriale şi a controlului frecvenţei cardiace şi tensiunii arteriale de către sistemul nervol autonom. Se mai citează modificări în aspectul regional al fluxului sanguin cerebral la consumatorii regulaţi ai MDMA.
4. Leziuni neurologice ca urmare a neurotoxicităţii descrise anterior, între care au fost citate în literatură parkinsonismul şi paralizia bilaterală de abducens, atribuite lezării neuronilor dopaminergici.

Intoxicaţia acută

Sunt patru tipuri principale de efecte toxice direct legate de acţiunile farmacologice ale substanţei: hepatice, cardiovasculare, cerebrale şi hiperpirexie, care pot apare singure sau asociate, în cazurile severe de intoxicaţie.

1. Toxicitatea hepatică

O proporţie mare de pacienţi intoxicaţi cu "ecstasy" sunt **icterici**. Efectul hepatotoxic se produce prin diverse mecanisme, cum ar fi reacţii de tip alergic la drog, efectul diverselor substanţe ce impurifică drogul, sau secundar hiperpirexiei. Cea mai plauzibilă explicaţie a efectului toxic hepatic are legătură cu căile metabolice ale drogului (citocromul hepatic P450, varietatea CYP2D6).

Tabloul clinic este variabil, semănând cu o hepatită virală formă medie, cu **icter**, **hepatomegalie dureroasă**, **tendinţă crescută la sângerări**, **citoliză hepatică** şi **aspect bioptic de hepatită acută**. Vindecarea spontană survine de regulă în câteva săptămâni sau luni, dar la consumatorii cronici, pot fi episoade repetate de hepatită. Sunt autori care sugerează că la persoanele tinere cu episoade repetate de hepatită acută trebuie suspectat consumul de MDMA.

Tabloul clinic poate fi mai sever, cu progresie rapidă spre **insuficienţă hepatică fulminantă** care este fatală în lipsa transplantului hepatic. Formele de severitate medie pot evolua mult timp, cu recuperare lentă a funcţiilor hepatice şi cu producerea leziunilor de fibroză hepatică permanentă.

2. Toxicitatea cardiovasculară

Efectele adverse ale drogului asupra sistemului cardiovascular, care sunt de 2 tipuri: **hipertensiune arterială**, cu ruptura consecutivă a vaselor şi producerea de hemoragii interne şi **tahicardia**, cu o creştere a travaliului cardiac şi în final cu risc de **insuficienţă cardiacă**.

Hemoragiile intracraniene rezultă din ruptura vaselor deja afectate de anomalii congenitale sau de boli pre-existente, când sunt suprasolicitate de hipertensiunea arterială indusă de drog.

Hemoragii peteşiale s-au observat atât în creier, cât şi în alte organe, în cazul examenelor necroptice. Acestea rezultă din afectarea vaselor mici, care sunt mai puţin rezistente ca vasele de calibru mare, care necesită o afectare pre-existentă pentru a se rupe. La necropsie s-au mai detectat şi **hemoragii retiniene**.

Infarctele cerebrale produse la aceste persoane sunt consecinţa afectării pereţilor vasculari, cu tromboză intravasculară consecutivă.

În numeroase cazuri s-au descris **tulburări de ritm**. Decesele se produc la aceşti pacienţi prin **edem pulmonar**, ca o consecinţă a insuficienţei cardiace.

3. Toxicitatea cerebrală

Unul din efectele folosirii "ecstasy" la petreceri este reprezentat de **transpiraţiile profuze**, ca rezultat atât al activităţii fizice viguroae, cât şi al efectului farmacologic al drogului asupra

mecanismelor termoreglării. Cantităţi mari de sodiu se pierd prin transpiraţii, dansatorii ingeră cantităţi mari de apă pentru a evita supraîncălzirea şi ca rezultat se produce **hemodiluţie şi hiponatremie**. Un mecanism adiţional care contribuie la acelaşi rezultat este secreţia inadecvată a hormonului antidiuretic pituitar, ce duce la retenţia apei de către rinichi. Apa trece din sânge în ţesuturi, inclusiv în creier. Ca urmare apar două consecinţe serioase: iniţierea de **convulsii** şi **compresia trunchiului cerebral şi a cerebelului** spre *foramen magnum,* ce poate duce la **stop cardiorespirator**. Convulsiile sunt cele mai frecvente fenomene neurologice care apar după consumul MDMA.

4. Forma hiperpirexică a intoxicaţiei

Combinaţia între efectul drogului, activitatea fizică intensă şi mediul încălzit contribuie la creşterea temperaturii. Chiar o creştere de câteva grade a temperaturii mediului ambiant determină o **creştere importantă a temperaturii corporale** şi a toxicităţii serotoninei în creier.

Modificările antrenate de hiperpirexie seamănă cu cele din cadrul insolaţiei şi nu sunt specifice MDMA, fiind descrise şi în intoxicaţiile cu amfetamine, metamfetamine, fenmetrazine şi MDEA. În cazurile cele mai grave, creşterea marcată a temperaturii corporale iniţiază o serie de efecte interdependente, care pot fi mai mult sau mai puţin evidente de la caz la caz.

⇒ **Rabdomioliza:** activitatea musculară intensă care contribuie la producerea căldurii poate cauza lezarea ţesutului muscular, incluzând tumefiere şi edem, pierderea aspectului microscopic de muşchi normal, infiltrat cu celule inflamatorii, ruperea membranelor celulare şi pierderea conţinutului intracelular care ajunge în circulaţia sanguină şi în final necroză. Chiar când se produce vindecare, necesitatea îndepărtării chirurgicale a unor mase mari necrotice de la nivel muscular lasă pacientul cu sechele ce afectează mersul sau diverse mişcări.

⇒ **Mioglobinuria şi insuficienţa renală:** mioglobina este unul din constituienţii normali ai muşchilor care ajunge în circulaţie ca rezultat al rabdomiolizei. Această proteină este preluată de rinichi şi excretată în urină, dar este toxică pentru rinichi. Insuficienţa renală este rezultatul afectării musculare şi paote fi severă, necesitând hemodializă pentru a evita decesul prin uremie.

⇒ **Afectarea hepatică:** febra înaltă şi tulburările metabolice secundare acesteia pot conduce la grade variate de afectare hepatică, element secundar care poate agrava o leziune hepatică primară toxică indusă de drog când cele 2 condiţii apar la acelaşi pacient.

⇒ **Coagularea intravasculară diseminată:** din motive încă neînţelese pe deplin, febra înaltă poate reprezenta un trigger pentru coagularea sângelui în toate vasele, producând obstrucţia vaselor mici peste tot în organism, cu apariţia de microinfarcte, ulterior de hemoragii, prin folosirea excesivă a fibrinogenului, plachetelor şi a altor factori de coagulare în acest proces.

Alte efecte toxice*:* administrarea unei singure doze mici de MDMA singură sau în combinaţie cu alcoolul poate produce o afectare tranzitorie a funcţiei imune a limfocitelor (efect dovedit experimental), însă sunt puţine date care să permită o concluzie valabilă pentru subiectul viu.

Dependenţa

Nu sunt în prezent dovezi care să sugereze că MDMA sau MDEA sunt susceptibile să dea o dependenţă majoră, aşa cum este ea definită.

S-a susţinut că dependenţa este puţin probabil să devină o problemă serioasă, deoarece scăderea efectelor plăcute sau de satisfacţie dacă drogul este folosit prea des şi creşterea efectelor neplăcute vor diminua iniţiativa de a folosi drogul într-o manieră ce poate da naştere la dependenţă. Acelaşi fenomen apare şi în cazul halucinogenelor clasice, care nu dau dependenţă aşa cum fac alcoolul, benzodiazepinele canabisul sau opiaceele. Pe de altă parte, amfetamina şi metamfetamina sunt cel puţin la fel de răspunzătoare de a produce dependenţă, ca şi cocaina. Oricum, în prezent se manifestă rezerve în privinţa afirmaţiei că MDMA nu dă dependenţă.

Confirmarea paraclinică

Consumul "recreativ" de MDMA sau MDEA produce niveluri sanguine de ordinul a 100-250 ng/ml sau 0,1-0,25 mg/l. majoritatea cazurilor cu forme severe de intoxicaţie sau care au decedat au avut niveluri sanguine ale drogului de ordinul a 0,5-10 mg/l, adică de 40 de ori mai mari decât nivelul dat de un consum "recreaţional". Totuşi s-au descris decese şi la persoane cu un nivel sanguin al drogului de 0,11-0,55 mg/l, ceea ce este puţin peste normal, fapt care demonstrează că gravitatea intoxicaţiei nu ţine numai de concentraţia drogului ci şi de alţi factori de mediu.

"Ecstasy" poate produce în cursul intoxicaţiei acute **hipoglicemie**. Acest fenomen nu a mai fost pomenit anterior ca fiind unul dintre efectele adverse ale MDMA. Această substanţă are efect hepatotoxic recunoscut, până la insuficienţă hepatică acută, ea însăşi cauză de hipoglicemie.

La pacienţii cu complicaţiile amintite, va trebui evaluată funcţia renală şi hepatică, echilibrul hidroelectrolitic.

Complicaţii, prognostic

Efectele adverse cu risc letal sunt **hipertermia severă, coagularea intravasculară diseminată, rabdomioliza, insuficienţă multi-sistemică, aritmiile, hemoragii intracerebrale, convulsiile şi hiponatremia ce duce la edem cerebral.**

Toate formele severe de intoxicaţie descrise sunt capabile să conducă la deces. În plus, depresia severă indusă de "ecstasy" poate duce la suicid, sau persoanele cu depresie preexistentă pot folosi drogul în tentative de suicid. Au mai fost raportate decese legate de consumul de "ecstasy" ca urmare a accidentelor, rezultat al comportamentului bizar şi riscant, în timp ce persoana se află sub efectul acut al drogului sau accidentelor rutiere.

Cele mai frecvente cauze de deces la aceşti pacienţi au fost cauzele cardiovasculare şi cerebrovasculare, cele hepatice, cerebrale (incluzând hiponatremia), hiperpirexia şi accidentele (inclusiv suicidul).

Tratament

1. Tratament simptomatic, de susţinere şi de corecţie a dezechilibrelor metabolice (hiponatremie, hipoglicemie).
2. Benzodiazepine pentru pacienţii agitaţi sau cu convulsii.
3. Hipertensiunea arterială – p.i.v. cu nitroglicerină sau nitroprusiat, titrată la doza la care valorile sunt controlate.
4. Hiperpirexia – răcirea rapidă prin orice mijloace a corpului (băi reci, p.i.v. de ser fiziologic rece, lavaj gastric sau vezical cu fluide răcite, terapie genrală de susţinere). Dantrolen (folosit în stoparea contracturilor musculare din hipertermia malignă) poate fi util.
5. Tratamentul hepatitei toxice prin mijloacele cunoscute, până la transplant hepatic în cazul insuficienţei hepatice fulminante.
6. Hemodializă în cazul insuficienţei renale complicaţie a rabdomiolizei.

DE REŢINUT

1. Nu există antidot.
2. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în cazul ingestiei.
3. Nu există metode eficiente de creştere a eliminării toxicului.
4. Corecţia hipertermiei şi a hipoglicemiei.

PARAMETOXIAMFETAMINĂ (PMA)

Cunoscută sub numele popular de "moarte"sau ***"death"*** este un alt derivat de amfetamină folosit ca drog recreaţional din anii '70. În ultimii ani s-au raportat mai multe decese după PMA, în Canada şi Australia, ceea ce a determinat numele său de stradă: **"death"** (moarte).

Rapel fiziopatologic

PMA şi MDMA sunt structural şi farmacologic similare, producându-şi efectele prin mecanisme serotoninergice, dopaminergice şi noradrenergice. Cazurile mortale de intoxicaţie cu PMA sugerează că acesta este mai toxic decât MDMA. Majoritatea pacienţilor intoxicaţi cu PMA au simptome similare cu ale intoxicaţiei cu MDMA (ex. **hipertermia, convulsiile, coma**), dar aceste simptome apar mai frecvent şi sunt mai grave în intoxicaţia cu PMA. Anumite semne, cum ar fi **alungirea QRS, hipoglicemia şi hiperkaliemia** par a fi caracteristice intoxicaţiei cu PMA, sugerând că pot fi mecanisme toxicologice diferite de ale MDMA care contribuie la toxicitatea PMA. incidenţa mare a convulsiilor şi alungirea QRS sugerează că PMA ar putea avea proprietăţi de blocare a canalelor de sodiu. **Hipoglicemia severă** din intoxicaţia cu PMA nu poate fi explicată de o altă cauză (insuficienţă hepatică sau coingestia unor medicaţii hipoglicemiante). PMA este un inhibitor de monoamin oxidază (MAO), iar despre alţi inhibitori MAO se ştie că stimulează eliberarea insulinei.

Elemente de diagnostic

1. Intoxicaţia minoră

Simptome:
- anxietate, agitaţie,
- delir, halucinaţii,
- cefalee,
- mişcări involuntare,
- vărsături.

Clinic:
- tahicardie (> 100/minut),
- hipertermie medie (> 37,5 °C)
- alungirea complexului QRS pe ECG;
- adesea aspect de BRD.

2. Intoxicaţia gravă
- comă,
- convulsii generalizate,
- hipertermie severă (> 40 °C) sau hipotermie (< 34,5 °C),
- colaps brusc instalat
- aritmii (fibrilaţie atrială, extrasistolie ventriculară polifocală, tahicardie supraventriculară).

3. Biologic
- hipoglicemie severă (<1,5 mmol/l)
- hiperkaliemie (K^+ > 7,5 mmol/l).

Ingestia PMA la doze de 1mg/kgc poate determina apariţia unor valori tensionale crescute (până la 240/130 mmHg). PMA este un halucinogen mai puternic de trei ori decât derivatul de amfetamină MDA.

Intoxicaţia cu PMA trebuie suspectată în faţa unui pacient care declară consum de "ecstasy", cu simptome severe sau atipice, iar **confirmarea diagnostică o dă examenul cromatografic al urinii.**

8. AMFETAMINELE

Amfetamină este termenul generic pentru a descrie corect un drog specific – **b-fenilizopropilamina** şi pentru a se referi imprecis la o mare varietate de entităţi chimice, care pot fi substanţe cu regim controlat, preparate farmaceutice legale sau droguri ilicite de stradă.

Aceste substanţe sunt cunoscute pentru proprietăţile lor stimulante ale vigilenţei şi efectul anorexigen. Produsele clandestine de pe piaţă sunt derivaţi de metamfetamină, dintre care formele cele mai noi sunt vândute sub denumirea de „gheaţă" („ice"), din cauza aspectului de mici cristale translucide albe, uneori asociate cu cocaina sau cu opiaceele.

Date despre toxic

Strămoşul natural al amfetaminelor sintetice este o plantă, **efedra**, bogată în compuşi structural asemănători, între care menţionăm efedrina. Acest alcaloid a servit ca model pentru fabricarea benzedrinei, apoi a metil-amfetaminei, în anii '30. Al doilea război mondial a fost pretextul pentru utilizarea pe scară largă a amfetaminelor în armată, pentru că permiteau stimularea vigilenţei piloţilor. Moda amfetaminelor anorexigene a fost în anii '60.

Metamfetamina, cunoscută sub numele popular de „gheaţă"(„ice" sau „glass") este originară din Corea, Filipine, Japonia şi este denumită astfel pentru că are aspectul zahărului candel sau sării geme, fiind sub formă de cristale translucide. Pulberea de metamfetamină se paote injecta,,inhala, fuma sau ingera. Acest drog este foarte răspândit în Hawaii şi Japonia, depăşind consumul de cocaină.

Căi de administrare

Folosirea lor **per os** este clasic descrisă, dar nu exclusivă. Abuzul intermitent a unor doze mici se întâneşte la persoane care iau oral 5-20 mg amfetamine, pentru a reduce fatigabilitatea, a stimula dispoziţie sau a prelungi starea de veghe. Consumatorii sporadici nu dezvoltă obişnuit o dorinţă nestăpânită pentru amfetamine. Rar, halucinaţiile şi moartea subită survin în timpul exerciţiilor epuizante în mediu încălzit. În plus, aceste droguri pot împinge consumatorul la cheltuieli mai mari de energie, ce au ca rezultat oboseală excesivă. Consecinţele riscante ale oboselii şi consecutiv, a reducerii performanţelor fizice, pot să nu fie recunoscute de pacienţi, deoarece drogul induce o altereare a raţionamentului (judecăţii). Aceste situaţii pot duce la accidente nefericite.

Abuzul susţinut de amfetamine orale se întâlneşte la persoane care folosesc ilicit amfetamine sau pe vaza prescripţiilor legale, continuă să le ingere în doze regulate zilnice de 20-40 mg. Încercarea de a scădea dozele duce la depresie şi letargie. Din nefericire, aceşti pacienţi devin incapabili să evalueze cu acurateţe efectele fizice sau psihologice ale consumului de amfetamine. Indivizii care au efecte euforice sunt în special vulnerabili la dozele excesive, deoarece dezvoltă toleranţă, ce conduce la un consum zilnic de 50-150 mg. Un risc în plus îl eprezintă abuzul de mai multe droguri, precumalcoolul, sedativ-hipnoticele, folosite curent pentru combaterea insomniei asociate obişnuit consumului inadecvat de amfetamine.

Administrarea de doze mari pe **cale intravenoasă** se constată la indivizi care au descoperit că injectarea i.v. produce o senzaţie mai intensă de plăcere. Această „străfulgerare" („flash" sau „rush") a fost comparată cu orgasmul sexual. Alte sentimente atractive ce apar între injectări sunt senzaţia de putere, hiperactivitate, hiperexcitabilitate, euforie şi conştiinţa sexuală crescândă. Toleranţa şi dorinţa nestăpânită pentru „flash" duc la repetarea injecţiilor până la o doză de 1000 mg la o administrare şi până la 5 g în 24 ore (în cazul metamfetaminei, denumită „speed").

Produşii de tip benzedrină (inhalant). Un flacon de benzedrină conţine echivalentul a 250 mg amestec racemic de amfetamine. Metoda obişnuită este de a mesteca şi înghiţi banda de hârtie, de preferat cu gumă de mestecat, pentru a reduce proprietăţile iritante ale bazei. Ocazional, acestea sunt înmuiate în băuturi (alcool, cafea) sau înghiţite întregi. Benedrex este un produs introdus în

anii ’60, care conţine 250 mg propilhexedrină, 12,5 mg metanol şi diverşi alţi compuşi aromatici. Pacienţii cu experienţă anterioară cu amfetaminele au comparat euforia dată de injectarea i.v. a extractelor de Benedrex cu cea dată de 15 mg metamfetamină sau 75 mg fenmetrazină.

Doze toxice

Dozele minime letale de amfetamine diferă cu vârsta şi specia. Copii sunt mai susceptibili decât adulţii. La oameni, s-au înregistrat decese la doze de 1,5 mg/kg metamfetamină, în timp ce după amfetamină, s-au descris supravieţuiri şi după ingestia dozelor de 28 mg/kg. După fenfluramină, decesul poate surveni după o doză orală de 1,6 g. Datorită toleranţei, un subiect dependent de amfetamine îşi poate administra i.v. şi 1-5 g amfetamină.

Rapel fiziopatologic

Mecanism de acţiune

Amfetaminele sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal şi ating nivelul plasmatic maxim în 1-2 ore după ingestie. Nivelul atins în LCR este 80% din cel plasmatic. 30-40 % din cantitatea de amfetamine este metabolizată hepatic, air eliminarea drogului şi a metaboliţilor săi de face la nivel renal. Metaboliţii par a fi inactivi.

Structural amfetaminele sunt similare catecolaminelor endogene (epinefrină, norepinefrină), dar diferă în privinţa efectelor asupra SNC. Efectele clinice ale amfetaminelor pot fi explicate prin acţiunea lor indirectă simpatomimetică, serotoninergică sau dopaminergică:

- amfetaminele sunt preluate de pompa de transport sinaptic, localizată în terminaţiile nervoase presinaptice, inhibând competitiv recaptarea neurotransmiţătorilor;
- deplasează neurotransmiţătorii sinaptici;
- inhibă enzimele intracelulare, monoaminoxidaza, determinând scăderea degradării catecolaminelor;
- intră în veziculele de transport localizate în terminaţiile nervoase şi prin asta alterează pH-ul veziculelor determinând scurgeri ale catecolaminelor din acestea în citoplasmă;
- creşterea concentraţiei citoplasmatice de catecolamine din inhibarea activităţii monoaminoxidazei şi deplasarea din veziculele terminale face ca pompa de preluare a neurotransmiţătorilor să-şi schimbe direcţia şi să introducă aminele neurotransmiţătoare în sinapsă;
- creşte concentraţia neurotransmiţătorilor sinaptici şi astfel sunt potenţate efectele acestor neurotransmiţători.

Creşterea activităţii receptorilor dopaminergici după administrarea amfetaminelor are ca rezultat:

- Nelinişte;
- Hiperactivitate;
- Mişcări repetitive, stereotipe;
- Anorexie;
- Reducerea duratei somnului.
- Coreoatetoză acută;
- Psihoză, care nu poate fi deosebită de schizofrenia paranoidă şi care este responsabilă de comportamentul adictiv.

Creşterea nivelului sinaptic de serotonină contribuie la psihoza indusă amfetaminic. Creşterea generală a stării de veghe observată în cazul efectului acut al amfetaminelor este consecinţa **stimulării sistemului reticulat activator de către norepinefrină**.

Efectele periferice ale amfetaminelor reflectă a acţiune indirectă prin intermediul eliberării catecolaminelor endogene, în special norepinefrina. Sunt notate efecte combinate din partea receptorilor alfa şi beta.

Elemente de diagnostic clinic

Produsul va determina o excitare intensă, potenţată de asocierea cu alte stimulante sau prin efectul obţinut după administrare intrevenoasă. Această fază delirantă se poate solda cu trecerea la acţiune, cu frecvente automutilări. Hipertensiunea, tahicardia, bronhodilataţia şi inconstant midriaza semnează tabloul clinic. Decesul poate surveni în timpul unei crize paroxistice de hipertensiune. (tabel 11).

Dependenţa fizică şi mai ales psihică se va instala rapid, deoarece consumatorii suportă rău perioada de depresie intensă ce urmează după folosirea amfetaminelor. Ei vor fi deci tentaţi să reînceapă consumul sau vor alterna prizele de amfetamine cu barbiturice pentru a încerca să doarmă, somnul fiind evident abolit de către excitante. Acest ciclu de stimulare-depresie este clasic şi întunecă prognosticul intoxicaţilor. Amfetaminele pot provoca decompensarea unei patologii psihiatrice şi să inducă tulburări cronice ale dispoziţiei, de tip delir interpretativ, care evoluează ulterior independent de utilizarea drogului şi împinge adesea subiectul la suicid. Se estimează că numărul subiecţilor dependenţi în ultimii 40 ani este de peste o jumătate de milion.

Sevrajul

La consumatorul adult, sevrajul brusc al amfetaminelor are ca rezultat simptome de abstinenţă în general moderate, rar cu pericol vital, ce au un maxim în primele 2-3 zile după întreruperea drogului.se întâlnesc depresie şi creşterea apetitului, precum şi crampe, greaţă, diaree, cefalee. Sevrajul poate coincide cu psihoza. Amfetaminele sunt droguri care produc în cursul sevrajului hipoglicemie. La nou-născut, sevrajul are drept consecinţe transpiraţii, nelinişte, hipoglicemie şi convulsii

Tabelul 11. Efectele date de dozele toxice de amfetamine

Neurologice	• Midriază, • Piloerecţie, • Transpiraţii. • Nelinişte extremă, cu comportament bizar şi repetitiv. • Coreoatetoză.	• Psihoză şi delir. • Comă. • Sindrom extrapiramidal (rar). • Vasculită cerebrală. • Hemoragie intracraniană.
Cardiovasculare	• Eritroză • Hipertensiune. • Tahicardie • Bradicardie reflexă secundară hipertensiunii (rar). • Aritmii	• Infarct miocardic • Colaps circulator. • Cardiomiopatie acută şi cronică • Poliarterită nodoasă
Gastrointestinale	• Greaţă, vărsături, • Diaree (secundare hiperactivităţii muşchilor netezi)	
Genitourinare	• Creşterea tonusului sfincterului urinar cu disurie şi retenţie acută de urină	
Altele	• Hiperpirexie • Rabdomioliză • Coagulopatii	• Leucocitoză • Creşterea nivelului de tiroxină • Edem pulmonar acut (după fumarea metamfetaminei)

Supradozajul

Toxicitatea lor este în primul rând cardiovasculară şi psihică. Când se administrează doze prea mari i.v., consumatorul dezvoltă o condiţie ciudată, fiind conştient dar în imposibilitate de a se

mişca sau vorbi. Tensiunea arterială, pulsul şi temperatura sunt crescute, subiectul are dureri retrosternale. Decesul prin supradoză nu e frecvent la persoanele cu toleranţă.

Confirmarea paraclinică

Metodele de detectare a amfetaminelor în sânge şi urină prin radioimundozare nu sunt absolut specifice şi pot fi rezultate fals pozitive date de analogi de amfetamine. Confirmarea rezultatelor pozitive în urină se poate face prin gazcromatografie sau cromatografie lichidă de înaltă performanţă (HPLC).

Folosirea concomitentă a amantadinei, desipraminei şi cocainei prelungeşte efectul şi scade efectele secundare ale cocainei, dar concentraţiile mari de amantadină şi desipramină dau rezultate fals pozitive pentru amfetamine.

Complicaţii

Intoxicaţia acută se poate complica cu: hipertermie, hipertensiune, convulsii, colaps cardiovascular, edem pulmonar acut cardiogen, ARDS, insuficienţă renală acută, rabdomioliză, hemoragie subarahnoidiană, hematom intracerebral, edem cerebral cu hernie trans-tentorială, coagulare intravasculară diseminată şi traumatisme autoprovocate.

Tratament

În pre-spital

1. Stabilizarea: linie intravenoasă, monitorizare ECG, oxigenoterapie.
2. Pentru tahiaritmii sau tahicardia sinusală - Propranolol .
3. Hipotensiunea –umplere vasculară, vasopresoare la nevoie.

În spital

1. În toate cazurile, subiectul trebuie menţinut într-un mediu cald şi sigur.
2. Controlul convulsiilor (eliberarea căilor aeriene, suport ventilator, Diazepam i.v., la nevoie Fenitoin, chiar curarizare, când hipertermia şi rabdomioliza complică evoluţia).
3. Măsurarea temperaturii, rehidratare rapidă şi măsuri active de răcire, Dantrolen (3 mg/kg, într-o oră).
4. Diureza osmotică cu manitol pentru a creşte clearence-ul mioglobinei şi a preveni insuficienţa renală.
5. Atacurile de panică şi depresia pot răspunde la droguri serotoninice de tipul Fluvoxaminei (100 mg/zi), Amitriptilinei şi Tranylciprominei. Nu se recomandă folosirea IMAO în intoxicaţia cu amfetamine.
6. Pacienţii care se prezintă la 4 ore de la ingestie se vor monitoriza parametrii hemodinamici, funcţia renală şi coagularea, starea neurologică şi psihologică. Se va lua în considerare lavajul gastric, cu precauţiile necesare, urmat de instilare de cărbune activat.
7. Anxietatea, agitaţia hiperactivitatea se vor trata cu Diazepam, doze repetate i.v.
8. Hipertensiunea, tahicardia beneficiază de tratament cu betablocante (Atenolol) sau alfa-blocante (Fentolamină). Poate fi util şi Labetalolul.
9. Psihozele acute răspund satisfăcător la fenotiazine (25-50 mg Largactil i.m., cu risc de hipotensiune ortostatică) sau la butirfenone (2,5-5 mg Haldol i.m., cu risc de tulburări extrapiramidale).
10. Este posibil de a acidifia urina (administrare per os de 1-1,5 g clorură de amoniu, de exemplu) pentru a favoriza eliminarea.

KHAT

Khat-ul este un arbust (***Catha edulis***) ale cărui frunze sunt mestecate în Africa de Est (Yemen, Etiopia, Somalia, Djibouti) şi Peninsula Arabică, dezvoltând o activitate excitantă,

asemănătoare unei amfetamine vegetale. Practica este marginală în alte ţări. Frunzele de ***Catha edulis*** conţin ca principiu activ un alcaloid denimit catinonă ce este de fapt o amfetamină vegetală naturală. Acest drog induce o psihoză toxică, de regulă de tip paranoid sau de persecuţie.

9. METCATINONA ("Cat")

Metcatinona este un drog ilegal de sinteză cunoscut sub numele de stradă de "cat"sau "jeff", având o structură şi un efect asemănătoare cu metamfetamina, un aspect precum cocaina şi produce o euforie asemănătoare cu "crack"-cocaina. Metcatinona este sintetizată prin oxidarea efedrinei, în timp ce reducerea efedrinei formează metamfetamina. Aşa cum susţin cei dependenţi de acest drog, metcatinona este mai puternic şi dă mai mult adicţie decât alte psihostimulante. Efectul intoxicaţiei poate dura până la 6 zile.

Date despre toxic

Metcatinona este o fenilizopropilamină care poate produce o mare varietate de efecte farmacologice în funcţie de prezenţa şi localizarea grupelor de substituţie. Compusul iniţial al acestui grup de substanţe, fenilizopropilamina este un psihostimulant. Din acest grup de substanţe fabricate sintetic şi găsite pe piaţa clandestină, nu toate sunt droguri sintetice (ex. Catinona, este constituientul activ al unui arbust, **Khat** sau ***Catha edulis***, care a fost consumat de secole). Alte substanţe din acest grup, sunt aminorex, 4-metilaminorex şi derivatul N-metil al catinonei. Toate acestea au fost iniţial fabricate de industria farmaceutică drept anorexigene. Ele sunt distincte de amfetamine prin prezenţa unei grupări oxigen-benzilice. Studiile animale au demonstrat că ordinea descrescătoare a stimulării prin aceşti produşi comparativ cu cocaina este: aminorex, metcatinona, catinona, 4-metilaminorex şi cocaina.

Metcatinona se foloseşte pentru proprietăţile sale de stimulare puternică a SNC. Ea este produsă de laboratoare clandestine. Este o substanţă de culoare albă, ce poate conţine şi alţi ingredienţă activi, cum ar fi toluenul (poate produce singur o encefalopatie, aritmii ventriculare, dermatite, hipokaliemie şi acidoză tubulară renală); permanganatul de potasiu sau dicromatul de sodiu (poate determina toxicitate cromică sau efect caustic); acid sulfuric; efedrină (ca agent original areactiv sau ca dilaunt, care poate da reacţii de supradozaj). Consumatorii de metcatinonă incomplet procesată ("cat" verde) experimentează efectele induse de aceşti ingredienţi. Pulberea obişnuită de culoare albă capătă o tentă verde când este procesată brut cu dicromat de sodiu.

Doza obişnuită de "Cat" este de 0,5-1 g/zi, administrată pe cale intranazală sau i.v.

Rapel fiziopatologic

Mecanism de acţiune

Metcatinona acţionează în principal în SNC pe căi dopaminergice şi poate fi metabolizată în metaboliţi activi (efedrină, fenilpropanolamină) cu acţiune periferică puternică. Eliminarea se produce sub forma acestor metaboliţi activi. În ce priveşte interacţiunile cu alte droguri, betablocantele administrate consumatorilor de "Cat" care au probleme cardiace îi face susceptibili la hipertensiune malignă şi consecutiv la accidente vasculare cerebrale.

Elemente de diagnostic clinic

Consumatorii inhalează, ingeră, fumează sau injectează metcatinona. Ei folosesc marginal drogul 15-60 minute în timpul petrecerilor prelungite ce durează 5 zile, apoi se odihnesc câteva zile (tabel 12).

Tabel 12. Simptome şi semne clinice în intoxicaţia cu metcatinonă

Situaţia	Manifestări întâlnite	
Supradoza	• halucinaţii auditive • febră, • tahicardie urmată de perioade de bradicardie (6-12 ore) • hipotensiune • stare euforică • sexualitate exagerată • creativitate crescută şi limbuţie	Dacă cresc dozele sau timpul de folosire: • anxietate, • dezorientare • paranoia. • impulsivitate, • hiperactivitate psihomotorie • agresiune.
Consumul cronic	• psihoze paranoide, • declinul igienei personale, • comportament antisocial • parkinsonism. • eritroză, • palme transpirate, • topirea maselor musculare, • anorexie, • hipertrofia papilelor linguale, • acrocianoză, • acnee, • hepatomegalie, • decese prin aritmii cardiace sau suicid.	• hipertermie, • convulsii (ce pot avea risc vital); midriază, cu scăderea acomodării la lumină, • pierderea acomodării, • nistagmus fin orizontal şi vertical, • reflex Babinski exagerat şi ROT vii. • leziuni deschise pe braţe sau pe mâini de la efectul caustic al ingredienţilor în timpul fabricării drogului. • leziuni nazale sau epistaxis după inhalarea intranazală a drogului (“snorting”).
Sevrajul	• colaps cardiovascular • bradicardie, • letargie, • iritabilitate, • mioză, • coriză,	• nevoie nestăpânită de dulciuri, • mialgii, • spasme musculare • artralgii în special la nivelul genunchilor.

Confirmarea paraclinică

Puţine teste disponibile în comerţ pot identifica metcatinona. Totuşi, consumatorii cronici pot fi testaţi pentru metaboliţii acesteia, cum sunt efedrina sau fenilpropanolamina, un test pozitiv putând fi un indiciu al consumului cronic de “Cat”. Aceste teste nu sunt însă concluzive pentru consumul de metcatinonă, deoarece aceste produse (ex. efedrina) sunt disponibile fără prescripţie medicală.

Diagnostic diferenţial

⇒ Infecţii ale SNC;
⇒ Sepsis;
⇒ Tireotoxicoză;
⇒ Sindrom de sevraj la sedative, hipnotice, alcool;
⇒ Intoxicaţii cu teofilină, salicilaţi, IMAO, nitrofenoli, hidrocarburi halogenate, MDMA (“ecstasy”), LSD, mescalină, fenciclidină (PCP), cocaină.

Tratament

1. Măsuri suportive similare celor pentru metamfetamine sau cocaină.
2. Benzodiazepine – pentru pacienţii cu halucinaţii, hiperactivitate, convulsii sau agitaţie extremă.
3. Febra – Lorazepam (acţionează 5-8 ore, ca şi metcatinona), acetaminofen (oral sau intrarectal) şi măsuri de răcire.
4. Hipotensiunea şi bradicardia – terapie suportivă clasică.
5. Psihoza din timpul dezintoxicării (sevrajului) – agenţi antipsihotici.
6. După dezintoxicare, pacientul cu dependenţă la metcatinonă, trebuie inclus într-un program cuprinzător, complex, de tratament al dependenţei de droguri.

10. FENCICLIDINA (PCP)

Este unul din drogurile cel mai utilizate în S.U.A., denumit şi ***"cristal"*** sau ***"praful îngerilor" ("angel dust", "poussière d'ange"***), mai rar folosit în Europa. Acest drog ilustrează multiplele drame somatice şi psihice generate de folosirea stupefiantelor. Fenciclidina a fost sintetizată în 1956 şi utilizată iniţial ca anestezic (Sernyl), dar abandonată în 1963, din pricina reacţiilor psihotice postoperatorii ce apăreau într-un număr mare de cazuri, la trezirea din narcoză.

Date despre toxic, căi de administrare

Consumul este pe cale inhalatorie (fumat), în combinaţie cu tutunul sau cu marijuana, dar poate fi utilizat şi per os sau injectabil. Intoxicaţiile acute apar frecvent, chiar la copii, prin ingestie accidentală sau inhalarea fumului în camera unde drogul este fumat de adulţi.

Debutul simptomelor după inhalare este la 3 minute, cu un maxim la 15 minute. Aplicaţiile gastrointestinale sau nazale permit un debut mai tardiv al acţiunii.

Drogul fabricat clandestin prezintă incorporaţi o serie de aditivi (tabel 13), care contribuie la morbiditatea acestui drog ilegal.

Tabel 13. Aditivii fenciclidinei

Activi	Inerţi	Volatili
Fenilpropanolamină; Benzocaină; Procaină; Efedrină; Cafeină; Piperidină 1-piperidinociclohexan-carbonitril 1-[1-(2-tienil)ciclohexil] piperidină Ciclohexamină; Fenilciclohexilpirolidină; Ketamină	Sulfat de magneziu Clorură de amoniu Hidroxid de amoniu Halogenură de fenil-litium Halogenură de fenil-magneziu	Etil eter Toluen Cicloxexanol Izopropanol

Rapel fiziopatologic

PCP este un agent anestezic disociativ cu proprietăţi analgezice excelente, prezervând funcţiile trunchiului cerebral. Fenciclidina este liposolubilă şi se acumulează în ţesuturile adipoase şi creier. Se metabolizează hepatic în proporţie de 90%, cu eliminare urinară a metaboliţilor săi. Legarea de proteinele plasmatice este de 65%. Metabolizarea ţesutului adipos determină eliberarea PCP, ceea ce contribuie la recurenţa simptomelor şi fluctuaţii ale stării clinice.

Eliminarea drogului pe cale urinară este mai rapidă în primele 9 zile, apoi mai lentă. Probele urinare sunt pozitive pentru PCP în medie 2 săptămâni, majoritatea devenind negative după 30 zile. În acest interval, diferenţierea între expunerea accidentală la drog, un consum nou sau abstinenţă este dificilă.

Copiii expuşi intrauterin la PCP pot dezvolta simptome de sevraj narcotic neonatal, probleme de temperament şi de somn în timpul primului an de viaţă. În rest, par să se dezvolte

normal a un an, însă mai sunt necesare studii pentru a determina efectele pe termen lung ale expunerii la PCP in utero.

Acest produs traficat sub formă de pudră sau lichid va acţiona fumat sau injectat, asupra receptorilor specifici (din hipocamp) şi se va fixa uniform pe receptorul sigma (anterior clasificat ca receptor la opiacee). El perturbă transmisia catecolaminergică şi serotoninergică, blocând fluxul ionic transmembranar, de unde rezultă o activitate anestezică, proprietate folosită odată în medicina veterinară (un anestezic apropiat, ketamina, induce într-o anumită concentraţie, efecte colaterale de manifestări psihodisleptice). Alt mecanism de acţiune este cel prin intermediul receptorului MNDA, un subtip de receptor al glutamatului (aminoacid excitant), ediat prin desciderea canalelor de calciu. Antagonismul acestui receptor produce sedare.

Activitatea centrală va fi inaugurată de o euforie scurtă, urmată de o fază cu dominante hiperactive şi anxioase, putând ajunge până la atacuri de panică. Starea de conştienţă va fi prezervată, dar vor fi afectate mai ales reacţiile afective. Astfel bufeurile delirante şi agresive vor fi alternante ciclic cu episoade de depresie şi prostraţie, cu mutism obstinant, privire fixă, mers ataxic. Actele de barbarie sunt banale: viol, crime cu tortură, întreţinute de practicile anumitor secte.

Proprietăţile simpatomimetice justifică cea mai mare parte a efectelor somatice: hipertensiune, mărirea relexelor tendinoase, hipertermie, eritem facial, pupilele rămân în general normale sau în miază uşoară. Dependenţa psihică domină, însă este însoţită de o dependenţă fizică intensă, în legătură cu afinitatea fenciclidinei pentru opioreceptori.

Elemente de diagnostic clinic

Pacienţii prezintă o combinaţie de efecte stimulante şi deprimante ale SNC, efecte colinergice (transpiraţii profuze, mioză, bronhospasm, sialoree) şi anticolinergice (tahicardie, midriază, retenţie urinară) şi efecte adrenergice. Cele mai comune semne clinice sunt nistagmusul (orizontal, vertical sau rotator) şi hipertensiunea. Valorile tensionalefoarte mari, ca şi complicaţii induse de HTA sunt neobişnuite. Tahicardia apare la o treime din pacienţi.

Efectele "plăcute" ale fenciclidinei includ iniţial euforie, o senzaţie de disociere, amorţeală, percepţie distorsionată şi halucinaţii, în special vizuale. Părerile sunt împărţite, dacă hipotermia este mai frecventă decât hipertermia. Ca şi la alte substanţe care distorsionează percepţia, unii utilizatori de drog găsesc aceste efecte intolerabile şi se adresează serviciilor medicale.

Intoxicaţia mai severă se complică şi cu hipersalivaţie, transpiraţii profuze, convulsii generalizate, reacţii psihotice prelungite, distonii şi hipoglicemie. Obişnuite sunt şi rabdomioliza şi insuficienţa renală acută. Tulburările de comportament sunt frecvente. Unii pacienţi devin dezorientaţi şi confuzi, cu modificări afective, în timp ce alţii dezvoltă un sindrom catatonic cu stupor, catalepsie, mutism şi imobilism. Problemele cele mai mari din punct de vedere clinic şi social sunt cauzate de o minoritate de pacienţi a căror comportament devine bizar, cu excitaţie, agitaţie şi tendinţă la violenţă. Rar, se produce o hemoragie intracraniană, hipertermie malignă şi o necroză subtotală a ficatului.

Intoxicaţia majoră

Coma poate apare brusc, dar de regulă survine după o perioadă de comportament bizar şi violent. Poate fi de scurtă durată, dar poate dura şi până la o săptămână. Unii pacienţi cu comă prelungită au fost cei la care ruptura pachetelor cu PCP ingerate a dus la absorbţia în continuare a drogului. La ieşirea din comă se produc frecvent agitaţie şi psihoză.

Modificările stării psihice induse de PCP includ confuzie, dezorientare, halucinaţii auditive sau vizuale şi iluzii. Intoxicaţia acută cu PCP poate produce o psihoză identică cu schizofrenia acută. Pacienţii pot deveni catatonici, cu postură neobişnuită, mutism şi stare de absenţă ("luminile sunt aprinse dar nu este nimeni acasă"). Mişcări mioclonice şi distonice, inclusiv opistotonus şi torticolis, ca şi mişcări coreoatetozice sunt de asemenea prezente la aceşti pacienţi.

Psihoza toxică acută. Pacienţii intoxicaţi cu PCP sunt prezenţi, dar cu comportament bizar, agitaţie sau violenţă. Ei pot fi extrem de combativi, necesitând sedare sau chiar imobilizare fizică. Pacienţii intoxicaţi proferează injurii, par calmi un minut, după care în următorul minut devin agitaţi sau violenţi. Simptomele dispar în câteva ore, deşi la unii pot să dureze zile sau chiar săptămâni. Recuperarea din această psihoză este graduală timp de săptămâni sau luni.

Sindromul acut cerebral (*acute brain syndrome*) poate fi întâlnit şi după consumul de PCP.

Intoxicaţia minoră

În general, paceinţii cu forme minore de intoxicaţie se refac mai repede decât cei cu forme majore şi de regulă nu necesită spitalizare. Simptomele sunt reprezentate de letargie, stupor sau comportament bizar.

Reacţiile violente. Cele mai frecvente cauze de psihoză chimic-indusă sunt reprezentate de amfetamine, cocaină şi PCP. Alte droguri obişnuite care produc reacţii violente sunt alcoolul (intoxicaţia acută, intoleranţa, sevrajul), agenţii anticolinergici, hidrocarburile aromate, corticosteroizii, LSD şi agenţii sedativ-hipnotici (intoxicaţia sau sevrajul). Condiţiile ce pot contribui la un comportament violent sunt anemia, demenţa, tulburările electrolitice, endocrinopatiile, traumatismele cerebrale, hipoglicemia, hipoxia, statusul post-ictal şi deficienţele vitaminice.

Agitaţia. Aceşti pacienţi au senzoriul clar şi comportament non.violent, asociat cu o activitate motorie crecută. Agitaţia se rezolvă în general în 6 ore. Rar, a apărut apnee.

Euforia din intoxicaţia cu PCP poate mima intoxicaţia etanolică formă medie.

Tulburările minore de comportament. Unii pacienţi au nistagmus, ataxie, pierderea coordonării musculare şi modificări ale semnelor vitale. Fără a avea semne evidente comportamentale de toxicitate. Acestea pot apare în cazul expunerii accidentale la doze mici de drog sau în cazul poliţiştilor care confiscă şi manipulează drogul în urma raziilor efectuate.

Copiii se pot intoxica prin ingestia accidentală a mucurilor de ţigară impregnate cu PCP sau prin inhalarea pasivă a fumului. Copiii sub 5 ani sau mai mici prezintă letargie, deprimare severă a stării de conştienţă, ataxie, nistagmus şi privire fixă. La examenul fizic se pot constata apnee, convulsii, opistotonus şi coreoatetoză, mioză. La un copil, o comă sau o stare de stupor inexplicabilă, convulsiile, ataxia, nistagmusul, comportamentul ciudat, sau postura neobişnuită pot indica o posibilă intoxicaţie cu PCP.

Intoxicaţia cronică determină un fel de schizofrenie chimic-indusă şi PCP este în acest sens prototipul drogurilor schizofrenomimetice, sau mai degrabă schizofrenogenice.

Confirmarea paraclinică

Nivelul sanguin de PCP nu se corelează bine cu tabloul clinic al intoxicaţiei şi nu poate ghida tratamentul. Concentraţiile minime urinare detectabile sunt de 25 ng/ml PCP, atât pentru testele preliminare, cât şi pentru cele care confirmă cu certitudine prezenţa drogului.

Concentraţiile urinare de difenhidramină de 50-1200 μg/l pot determina reacţii fals pozitive pentru PCP prin metoda imunofluorescenţei în lumină polarizată, cu un nivel aparent al PCP de 32-37 μg/l.

Complicaţii – convulsii, hipertermie, rabdomioliză şi insuficienţă renală, hemoragie intracerebrală, apnee, pneumonie de aspiraţie, stop cardiac.

Diagnostic diferenţial

Pacienţii intoxicaţii cu PCP prezintă multe simptome comune cu alte intoxicaţii cu m ar fi stare de psihoză sau delir cu agitaţie, hipertensiune, hipertermie, tahicardie, dezorientare şi

halucinaţii. Trebuie excluse intoxicaţiile acute cu cocaină, amfetamină, agenţi anticolinergici sau halucinogene dar şi sindromul de sevraj la alcool sau agenţi sedativ-hipnotici (tabel 5).

Alte afecţiuni cu care se face diagnosticul diferenţial sunt: boli psihiatrice primare, traumatisme cerebrale, hipoxia, hipoglicemia, hiponatremia, sepsisul, meningita, encefalita, hipertermia, tireotoxicoza şi sindromul neuroleptic malign.

Evoluţie, prognostic

Evoluţia este favorabilă în formele minore de intoxicaţie. Decesele în intoxicaţia acută cu PCP se produc indirect, datorită tulburărilor de comportament, cu înec sau traumatisme consecutive (sunt responsabile atât comportamentul bizar şi violent, dar şi efectele analgezice, cu pierderea coordonării musculare). Decesele de cauză netraumatică sunt datorate stopului cardiorespirator după starea de rău convulsiv, stopului cardiorespirator primar, hemoragiilor intracraniene, stopului cardiac după hiperpirexie. Hiperkaliemia secundară rabdomiolizei este o altă cauză potenţială de deces.

Tratament

1. Pacienţii care necesită spitalizare sunt cei care au convulsii, rabdomioliză, hipertermie, copiii simptomatici pentru intoxicaţie cu PCP şi bolnavii cu tulburări ale stării de conştienţă sau de comportament.
2. Măsurile de decontaminare (lavaj gastric sau sirop de ipeca, cărbune activat, purgative) sunt benefice pentru pacienţii care se prezintă în primele 1-2 ore de la ingestia toxicului, însă aplicarea lor trebuie judecată de la caz la caz, pentru că pot cauza o agitare excesivă a pacientului intoxicat cu PCP. Circuitul enterohepatic al drogului sugerează că administrările repetate de cărbune activat pot întrerupe acest circuit. Cei care inhalează sau ingeră drogul cu câteva ore înainte de prezentatrea la spital nu au un beneficiu din aplicarea acestor măsuri. Creşterea eliminării toxicului prin acidifierea urinii nu este niciodată indicată, deşi teoretic ar putea creşte eliminarea urinară a PCP, datorită complicaţiilor pe care le poate antrena (acidoză metabolică).
3. Convulsiile se vor trata cu benzodiazepine i.v. sau blocante neuromusculare, dacă sut refractare (deoarece pot să ducă la hipoxie, acidoză metabolică svevră, hipertermie şi rabdomioliză).
4. Măsuri de răcire a pacienţilor hipertermici.
5. În intoxicaţiile uşoare, măsurile terapeutice suportive sunt de ajuns, însă dacă există tulburări de comportament, transpiraţii, comă sau convulsii, trebuie căutată şi tratată hipoglicemia cu glucoză 50%, alături de celelalte măsuri terapeutice.
6. Hipertensiunea va beneficia de tratament specific antihipertensiv.
7. Comportamentul violent şi agitaţia vor răspunde la Diazepam, care va trebui administrat cu prudenţă la vârstnici, unde se poate folosi la nevoie Haloperidol 1-2 mg.
8. Rabdomioliza şi insuficienţa renală – corecţia volemiei, glucoză 5%, cu manitol şi 100 mEq bicarbonat de sodiu, administrate până la dispariţia mioglobinuriei. La nevoie hemodializă, dacă funcţia renală se degradează.
9. Pacienţii vor fi supravegheaţi până starea de conştienţă revine la normal şi se menţine aşa timp de câteva ore. Pacienţii cu simptome minore sau moderate se vor ameliora rapid şi vor putea fi externaţi din serviciul de urgenţă, urmând a fi dirijaţi spre un centru specializat în tratamentul drogodependenţei.

Tabel . 14. Simptomele şi semnele abuzului de droguri

Tipul drogului	Intoxicaţia acută şi supradoza	Sindromul de sevraj
Halucinogene:		
LSD, psilocibină, mescalină	Pupile dilatate (normale sau mici, în cazul PCP); TA crescută; puls accelerat; relexe tendinoase exagerate; febră; roşeaţa feţei; euforie, anxietate sau stare de panică, reacţii paranoice, stare de conştienţă adesea păstrată, iluzii, distorsiuni temporale şi vizuale, depersonalizare; în cazul PCP, comă ciclică sau hiperactivitate extremă, salivaţie, privire fixă, mutism, amnezie, analgezie, nistagmus (uneori vertical), mers ataxic, rigiditate musculară, comportament impulsiv, adesea violent, rar, hemoragie intracraniană.	-
Grupul cannabisului:		
Marijuana; haşiş; THC; ulei de haşiş	Pupile neschimbate; conjunctive injectate; hipotensiune ortostatică; puls accelerat; apetit; euforie, anxietate; stare de conştienţă adesea conservată; subiect visător; distorsiuni temporale şi spaţiale; rar halucinaţii.	Simptome nespecifice, în special anorexie, greaţă, insomnie, agitaţie, iritabilitate.
Narcotice:		
Heroină; morfină; codeină; pethidină; metadonă; hidromorfon; opium; pentazocină; propoxifen	Pupile miotice (pot fi midriatice în cazul petidinei sau în caz de hipoxie importantă); respiraţie diminuată până la apnee, cu cianpză; TA scăzută, uneori stare de şoc; temperatură scăzută; reflexe diminuate sau absente; stare de stupor sau edem pulmonar; constipaţie; în cazul propoxifenului sau petidinei, convulsii.	Pupile dialtate; puls rapid; piloerecţie; secuse musculare; sindrom pseudogripal; vărsături; căscat.
Deprimante ale SNC:		
Barbiturice; clordiazepoxid; diazepam; flurazepam; glutetimid; meprobamat; metaqualonă şi altele	Pupile neschimbate sau miotice (midriatice în cazul Glutetimidului sau a intoxicaţiilor grave); TA scăzută, uneori stare de şoc; respiraţie deprimată; reflexe tendinaose diminuate; somnolenţă sau comă; nistagmus; confuzie; ataxie, vorbire perturbată, delir, convulsii sau iritabilitate în cazul supradozajului de metaqualonă; smene grave de intoxicaţie rare în cazul ingestiei doar a benzodiazepinelor singure.	Tremurături, insomnie, transpiraţii, febră; reflexe de clipit clonice; colaps cardiovascular; agitaţie, delir, halucinaţii, dezorientare, convulsii tardive, febră, stare de şoc.
Stimulante ale SNC:		
Amfetamine; cocaină; metilfenidat; fenilpropanolamină; fenmetrazină; majoritatea anorexigenelor.	Pupile dilatate şi reactive la lumină; respiraţie superficială; TA crescută; puls accelerat; reflexe tendinoase exagerate; temperatură crescută; aritmii; uscăciunea gurii; transpiraţii;tremurături; subiect foarte lucid sau confuz; reacţii paranoiace; halucinaţii; impulsivitate; hiperactivitate; atitudine stereotipică; convulsii; comă; stare de epuizare.	Mialgii, dureri abdominale; frisoane; tremurături; foame; reacţii paranoiace; somn prelungit; adimanie; depresie profundă, ce conduce adesea la suicid.
Anticolinergice:		
Atropină; belladonă; jusquiame; scopolamină; trihexifenidil; benatropină; antidepresoare	Pupile dilatate şi fixe; puls accelerat; temperatură crescută; zgomote intestinale diminuate; somnolenţă sau comă; tegumente şi mucoase uscate şi roşii; stare de coştienţă perturbată; amnezie; dezorientare, halucinaţii vizuale; percepţie modificată a corpurilor; confuzie.	Simptome gastrointestinale şi musculoscheletice; stare maniacă şi delirantă după sevrajul antidepresoarelor triciclice.

Bibliografie

1. Addictions – drugs, www.mediavisionindia.com/addiction/drugs.phtml, 2002.
2. Braitberg G., Kunkel D. B. – Amphetamines and Amphetamine-like drugs, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
3. Cisek J. E. - Hallucinogens, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
4. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Ho M. T., Saunders C. E. - Current Emergency Diagnosis & Treatment, 3rd Edition, Ed. Appleton & Lange, 1990.
7. Kalant H. – The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs, JAMC, 165(7), 917-28, 2001.
8. Ling L.H., Marchant C., Buckley N.A., Prior M., Irvine R.J. – Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ("death"), Med.J.Aust, 174(9): 453-5, 2001.
9. Macovei R., Pandrea C., Opriţă B., Ciolacu Rodica, Moşteanu C. – Implicaţii medicale şi sociale ale abuzului de droguri, Terapeutică, Farmacologie şi Toxicologie clinică, vol.V, nr.2, p.27-32, 2001.
10. Montgomery H., Myerson S. - 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or "Ecstasy") and Associated Hypoglycemia, Am. J. Emerg. Med., vol 15(2): 218, 1997.
11. Perrone Jeanmarie, Hoffman R. S. - Cocaine, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
12. Richard D. – L'overdose, Impact Medecin – Les dosiers du practicien nr.236 – Drogue: guide practique, p.35-37, 1994.
13. Richard D. – Les differentes drogues, Impact Medecin – Les dosiers du practicien nr.236 – Drogue: guide practique, p.8-27, 1994.
14. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, p.146-147, 2002.
15. Sepulveda S., Sauvageon X., Jedrec J.P., Salamagne J.C., Richter F., Fuilla C., Tabuteau B., Julien H. – Ghid practic de medicină de urgenţă prespitalicească, versiunea în limba română sub egida Societăţii de Medicină de Urgenţă şi Catastrofă din România, Ed. LIBRA, 1995.
16. Smith J.A., Sternbach G. L. - Narcotics, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
17. Sporer K.A. – Acute heroin overdose, Annals of Internal Medicine, vol.130, nr.7, 584-89, 1999.
18. Şelaru Mihai – Drogurile, Edit. SEMNE, 1998.
19. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. - Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
20. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed.Medicală AMALTEA, p.65-69, 1999.
21. Woolf A. – Cocaine poisoning, Massachusetts Poison Control System - Clinical Toxicology Review, vol.18, nr.8, p.1-7, 1995.
22. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureş, 2003.